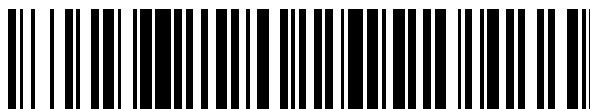


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 010**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2013 PCT/KR2013/005096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13187646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2013 E 13804551 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2858986**

54 Título: **Derivados de piperidina como agonistas del GPR119**

30 Prioridad:

12.06.2012 KR 20120062784

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2020

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)**

**8 Chungjeong-ro, Seodaemun-gu
Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, CHANGSIK;
JANG, TAEGSU;
CHOI, DAEKYU;
KO, MOOSUNG;
KIM, DOHOON;
KIM, SOYOUNG;
MIN, JAEKI;
KIM, WOOSIK y
LIM, YOUNGTAE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 759 010 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina como agonistas del GPR119

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos, incluyendo diabetes mellitus (tipos I y II) y trastornos relacionados, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y usos terapéuticos para los compuestos.

10

Antecedentes de la técnica

La diabetes mellitus es un trastorno grave que afecta cada vez a más seres humanos en el mundo. El pronóstico de la Federación Internacional de Diabetes alude a que el número total mundial de seres humanos con diabetes mellitus será de 380.000.000 (trescientos ochenta millones) hasta 2025. La tasa de incidencia de diabetes mellitus está aumentando junto con una tendencia creciente de obesidad en muchos países. El efecto severo de la diabetes mellitus incluye el mayor riesgo de accidente cerebrovascular, cardiopatía, insuficiencia renal, ceguera y amputación. Los trastornos cardiovasculares son más del 70 % de las principales causas de muerte en seres humanos con diabetes tipo II (DMT2) [B. Pourcet et al. Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11, 379-401].

20

La diabetes mellitus se caracteriza por la secreción de insulina y/o la alteración de la reacción de la señal de insulina en los tejidos periféricos. Hay dos tipos de diabetes mellitus, es decir, diabetes mellitus insulín dependiente y diabetes mellitus no insulín dependiente. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus padecen diabetes mellitus no insulín dependiente, que se conoce como diabetes tipo II o DMNID. Debido a la grave consecuencia de la diabetes mellitus, el control de la diabetes mellitus es necesario desesperadamente.

25

El tratamiento de DMNID generalmente comienza con pérdida de peso, dieta saludable y un programa de ejercicios. Aunque estos factores son importantes, especialmente para disolver el mayor riesgo de trastornos cardiovasculares relacionados con la diabetes mellitus, por lo general, no son eficaces para el control de la diabetes mellitus. Existen muchos medicamentos útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus, incluyendo insulina, metformina, sulfonilureas, acarbose, tiazolidinediona, análogo de GLP-1 e inhibidor de DPP IV. Sin embargo, Algunos de estos agentes de tratamiento tienen un problema que incluye más de una desventaja de los episodios de hipoglucemia, aumento de peso, problemas gastrointestinales y pérdida de la capacidad de respuesta a la terapia con el tiempo.

30

Aunque se aprueban muchos medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus a través de los diversos mecanismos, muchos medicamentos todavía están bajo evaluación clínica, y aún es necesario desarrollar un compuesto nuevo para el tratamiento de la diabetes mellitus. Recientemente, el resultado de la investigación que muestra la observación de que la función de las células beta del paciente con diabetes disminuye con el tiempo, independientemente del éxito o el fracaso del tratamiento con la dieta, sulfonilureas, metformina o insulina se ha publicado [R. R. Holman Metabolism 2006, 55, S2-S5].

40

GPR119 es una proteína que consta de 335 aminoácidos expresados en células beta del islote pancreático [Z.-L. Chu et al., Endocrinol. 2007, J 48, 2601-2609] y el tracto gastrointestinal [Z.-L. Chu et al. Endocrinol. 2008, 149, 2038-2047]. Dicha proteína pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G, y algunos candidatos que incluyen oleoiletanolamida (OEA), N-oleoildopamina y olvanil se sugieren como ligando intrínseco [H. A. Overton et al. Brit. J. Pharmacol. 2008, 513, S76-81].

45

Muchas investigaciones que utilizan la línea celular y el animal respaldan que GPR119 puede realizar una determinada función en la secreción de insulina dependiente de glucosa, y que el direccionamiento al receptor GPR119 puede ser eficaz para el tratamiento de la diabetes mellitus. La activación del receptor GPR119 por lisofosfatidilcolina aumenta la secreción dependiente de glucosa en la línea de células beta del páncreas de ratones, y la secreción de insulina puede ser bloqueada por el ARNip específico de GPR119 [T. Soga et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005, 326]

50

Por lo tanto, el activador del receptor GPR119 es necesario para el tratamiento de trastornos, tales como la diabetes mellitus.

55

El documento WO 2011/008663 A1 divulga compuestos agonistas del GPR119, que comprenden un anillo 1,2,3,6-tetrahidropiridina.

El documento WO 2009/106561 A1 divulga compuestos agonistas del GPR119, que comprenden diferentes sustituyentes en el resto piperidilo.

60

Divulgación

65 Problema técnico

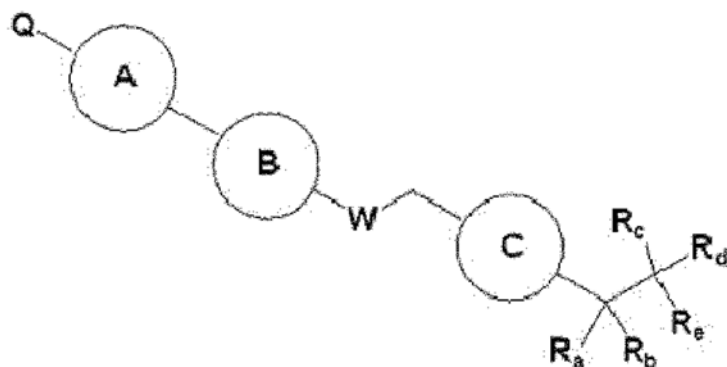
El objeto de esta invención es proporcionar un nuevo derivado de piperidina, estereoisómeros del mismo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un método para prepararlo.

- 5 El otro objeto de esta invención es proporcionar un nuevo derivado de piperidina que sea capaz de controlar la actividad del GPR119 con pocos efectos adversos, estereoisómeros del mismo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un método para prepararlo.

Solución técnica

- 10 Para alcanzar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un nuevo derivado de piperidina de la siguiente fórmula 1, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

[Fórmula 1]



15

en donde

W es O;

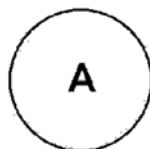
20

cada uno de R_a y R_b es independientemente H;

R_c es -F o -CF₃;

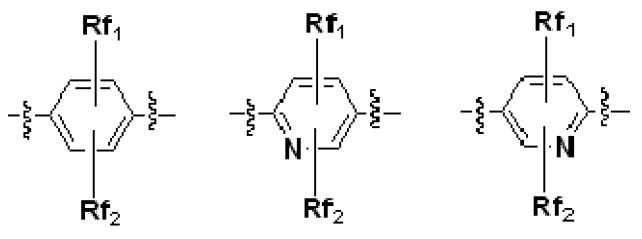
25

cada uno de R_d y R_e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CH₃ y -CH₂CH₃.

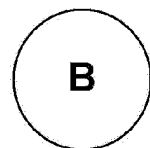


se selecciona entre el grupo que consiste en:

30

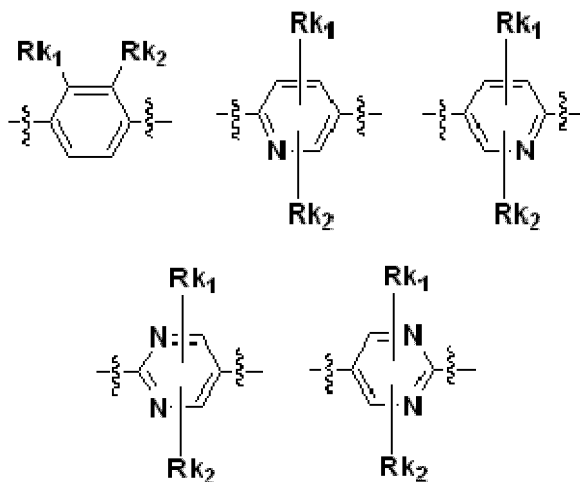


en donde cada uno de R_{f1} y R_{f2} es independientemente H, -F o -CN;

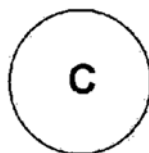


35

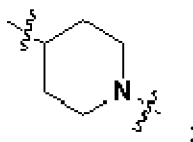
se selecciona entre el grupo que consiste en:



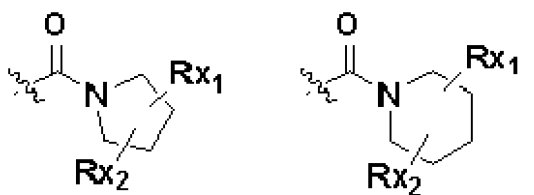
en donde cada uno de Rk_1 y Rk_2 es independientemente H, -F o -CN;



es



Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



en donde Rx_1 es $-C(O)NH_2$ y Rx_2 es H, OH, -F, -CN, $-CF_3$, $-CH_2OH$ o $-C(O)NH_2$.

El compuesto de fórmula 1 se puede usar habitualmente como una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen sales de adición de base y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sal de amonio, sal de adición de amina orgánica, sal de adición de aminoácido y sal de sulfonato. Las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido inorgánico, tal como sal de cloruro de hidrógeno, sal de ácido sulfónico y sal de ácido fosfórico; y sales de adición de ácido orgánico, tales como alquil sulfonato, aril sulfonato, acetato, malato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Los ejemplos de sales de metal incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio, sal de calcio, sal de aluminio y sal de cinc. Los ejemplos de sal amonio incluyen sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Los ejemplos de sales de adición de amina orgánica incluyen sales con morfolina y piperidina. Los ejemplos de sales de adición de aminoácidos incluyen sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Los ejemplos de sal de sulfonato incluyen sales de mesilato, tosilato y ácido bencenosulfónico.

El término de "estereoisómero" significa las moléculas de isómero que tienen la misma fórmula molecular y enlaces, pero difieren en su orientación tridimensional.

Los ejemplos específicos de compuestos preferidos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen:

- Compuesto 565: (S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 581: (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 5 Compuesto 586: (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 635: (S)-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 10 Compuesto 644: (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 653: (S)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 15 Compuesto 658: (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 671: (R)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 682: (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 20 Compuesto 691: (S)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 696: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 705: (2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 25 Compuesto 706: (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 710: (S)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 717: (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 30 Compuesto 722: (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 730: (S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 35 Compuesto 750: (S)-1-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 753: (S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 40 Compuesto 755: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida
 Compuesto 756: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 Compuesto 757: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
 Compuesto 760: (S)-1-(4'-((1-(1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
 45 Compuesto 770: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 774: (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 778: (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
 50 Compuesto 782: (S)-1-(5-(3-fluoro-4-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida
 Compuesto 792: 1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 Compuesto 798: 1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 55 Compuesto 799: 1-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 Compuesto 800: 1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 Compuesto 801: 1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 60 Compuesto 802: 1-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 Compuesto 803: 1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
 65 Compuesto 804: 1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida
 Compuesto 805: 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-

	carboxamida		
	Compuesto	806:	(R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
5	carboxamida	Compuesto	807: (S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	813: 1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	814: 1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
10	carboxamida	Compuesto	816: (R)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	817: (S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	818: 1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida
15	carboxamida	Compuesto	819: (R)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	820: (S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
20	carboxamida	Compuesto	821: (R)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	822: (R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	823: (R)-1-(2',3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
25	carboxamida	Compuesto	824: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	825: (2R)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
30	carboxamida	Compuesto	828: (S)-1-(4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	831: (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	832: (S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	833: (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
35	carboxamida	Compuesto	837: (S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	843: (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
40	carboxamida	Compuesto	847: (S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	854: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	855: (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
45	carboxamida	Compuesto	856: 1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	860: (2S)-1-(2,6'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
50	carboxamida	Compuesto	861: (S)-1-(3,6'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	862: (R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	863: (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida
55	carboxamida	Compuesto	864: 1-(3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	866: (S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida
60	carboxamida	Compuesto	872: (R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	873: (R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	874: (S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida
65	carboxamida	Compuesto	875: (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida
	carboxamida	Compuesto	876: (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida

	carboxamida		
	Compuesto 877:	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida	
5	Compuesto 878:	(S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida	
	Compuesto 879:	(R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida	
	Compuesto 880:	(R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida	
10	Compuesto 881:	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida	
	Compuesto 882:	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida	
	Compuesto 884:	(S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida	
15	Compuesto 885:	(R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida	
	Compuesto 886:	(R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida	
20	Compuesto 887:	(S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida	
	Compuesto 891:	(S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 895:	(S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
25	Compuesto 896:	(S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 898:	(S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoi)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 901:	(S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
30	Compuesto 906:	(S)-1-(5-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 909:	(2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 913:	(S)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
35	Compuesto 918:	(S)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 922:	(S)-1-(4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 933:	(2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxamida	
40	Compuesto 934:	(2S,4R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 935:	(S)-1-(5-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida	
45	Compuesto 937:	(S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 938:	(S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 965:	(S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
50	Compuesto 969:	(S)-1-(3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 973:	(S)-1-(4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxamida	
55	Compuesto 977:	(S)-1-(3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 981:	(S)-1-(2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 1000:	(S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
60	Compuesto 1004:	(S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 1015:	(R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida	
65	Compuesto 1028:	(S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida	
	Compuesto 1030:	(R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida	

il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1031: (S)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1032: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1036: (S)-1-(5-(3-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1037: (R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1051: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1053: (R)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1054: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1055: (R)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1057: (R)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1067: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1076: (R)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1079: (S)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1082: (S)-1-(5-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1099: (2S,4S)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1100: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1119: (S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida

Compuesto 1120: (R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida

Compuesto 1124: (S)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida y

Compuesto 1125: (R)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida.

Los ejemplos específicos de compuestos más preferidos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen:

Compuesto 770: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;

Compuesto 896: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;

Compuesto 938: (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;

Compuesto 1028: (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida y

Compuesto 1032: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende el derivado de piperidina de la fórmula 1, estereoisómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preferentemente, la composición se usa para el tratamiento de una enfermedad asociada con agonista del GPR119.

Preferentemente, dicha enfermedad asociada con agonista del GPR119 es diabetes mellitus y más preferentemente, diabetes mellitus tipo II.

Efectos ventajosos

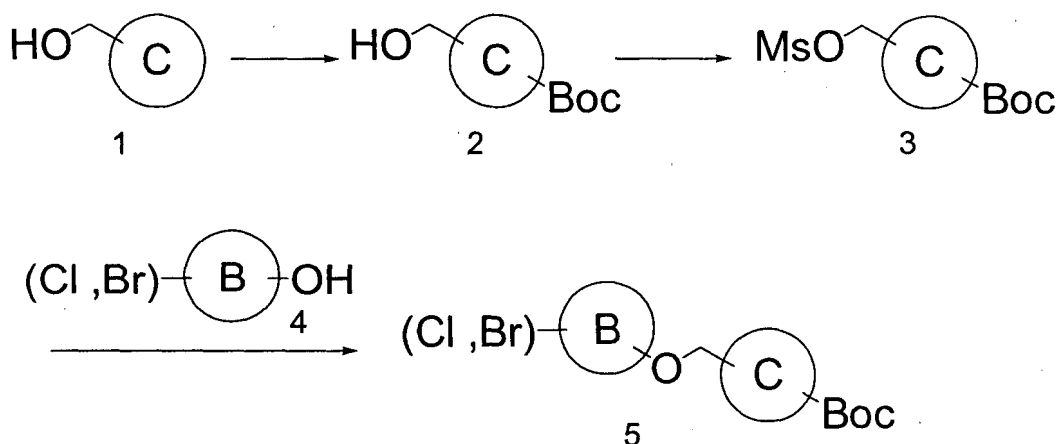
La presente invención puede proporcionar un nuevo derivado de piperidina, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Además, la presente invención puede proporcionar un nuevo derivado de piperidina que es capaz de controlar la actividad del GPR119 con pocos efectos adversos, estereoisómeros del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Esquemas sintéticos

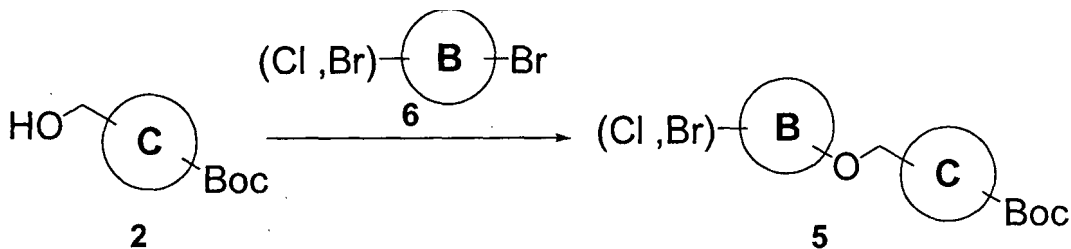
Se puede sintetizar el intermedio 5 de acuerdo con los esquemas de reacción 1 y 2 siguientes.

[Esquema de reacción 1]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, se introduce un grupo protector Boc en la amina del compuesto 1. El grupo hidroxilo se activa con MsCl y se sustituye con el alcohol arílico de fórmula 4 para sintetizar el compuesto deseado de fórmula 5.

[Esquema de reacción 2]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 2, el compuesto 6 de bromo o cloro se sustituye con el compuesto 2 para preparar el compuesto 5.

Se puede sintetizar el intermedio 8 de acuerdo con el esquema de reacción 3 siguiente.

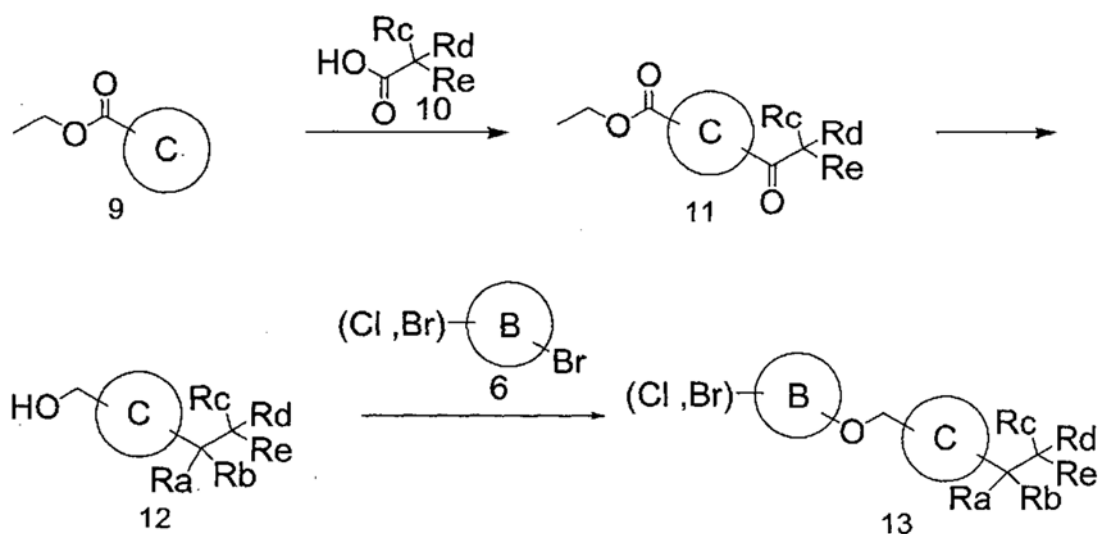
[Esquema de reacción 3]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 3, el compuesto 8 se prepara a través de la reacción de oxidación del compuesto 7.

Se puede sintetizar el intermedio 13 de acuerdo con los esquemas de reacción 4, 5 y 6 siguientes.

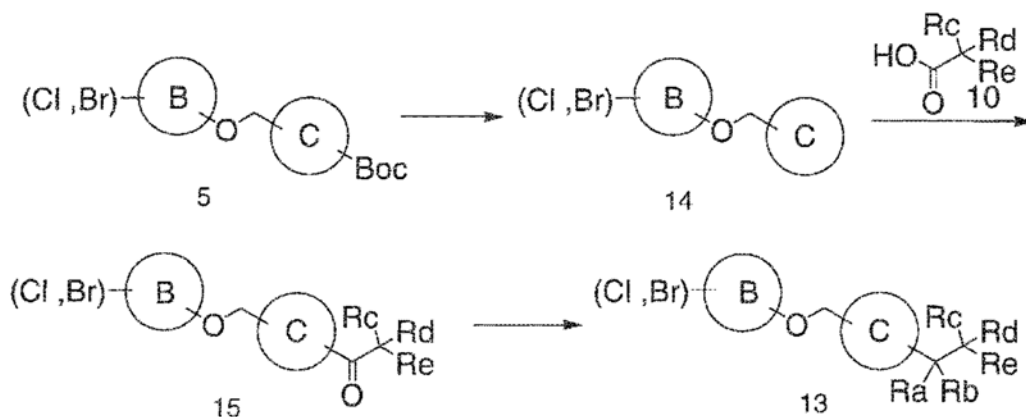
[Esquema de reacción 4]



- 5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 4, el compuesto 11 se prepara mediante formación de enlace amida del compuesto 9 con el compuesto 10 y después se somete a reducción para obtener el compuesto 12. Finalmente, el intermedio 13 se prepara mediante la reacción de sustitución del compuesto 12.

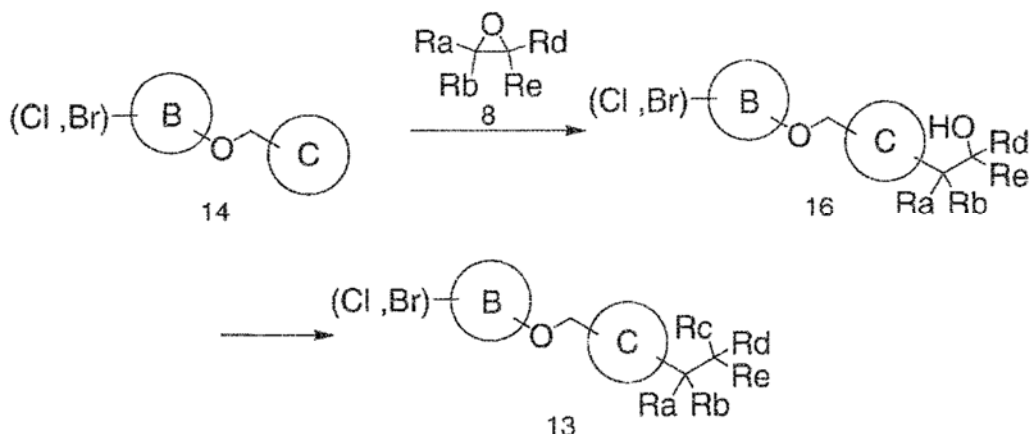
[Esquema de reacción 5]

10



- 15 Tal como se muestra en el esquema de reacción 5, el grupo protector del compuesto 5 se elimina y se somete a la formación dl enlace amida con el compuesto 10 para preparar el compuesto 15. Finalmente, se prepara el compuesto 13 mediante reducción.

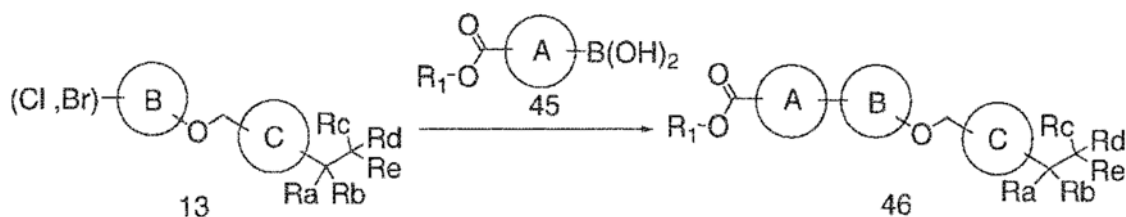
[Esquema de reacción 6]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 6, se prepara el compuesto 16 usando el compuesto 14 y el compuesto 8 oxirano y después se sustituye el grupo hidroxilo del compuesto 16 con fluoruro para preparar el compuesto 13.

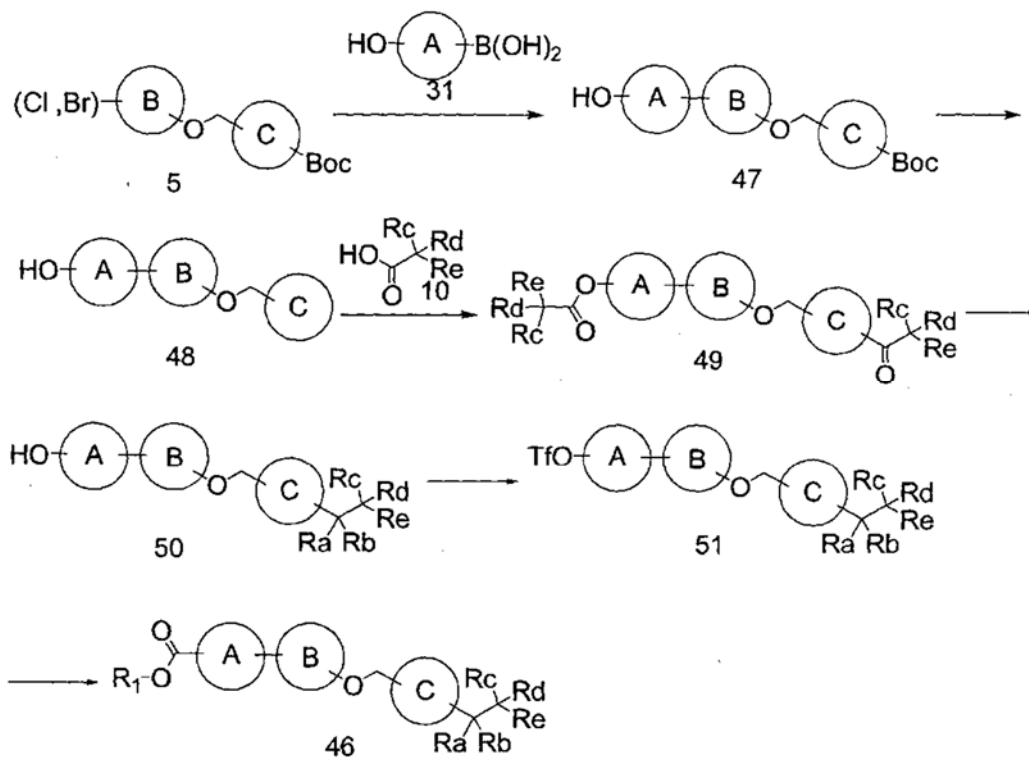
Se puede sintetizar el intermedio 46 de acuerdo con los esquemas de reacción 17, 18, 19 y 20 siguientes.

[Esquema de reacción 17]



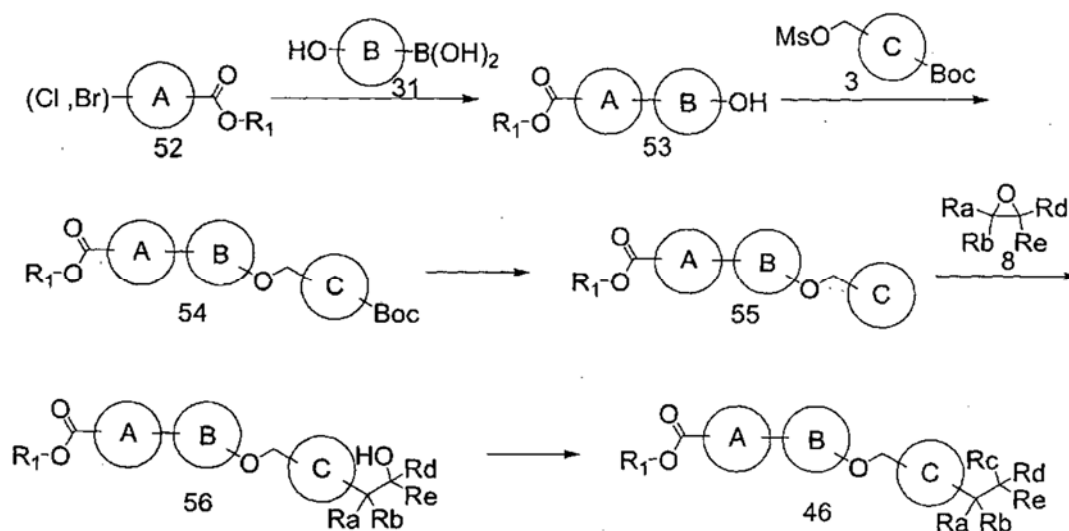
Tal como se muestra en el esquema de reacción 17, el compuesto 13 se somete a reacción de acoplamiento Suzuki con el compuesto 45 de ácido borónico para preparar el compuesto 46.

[Esquema de reacción 18]



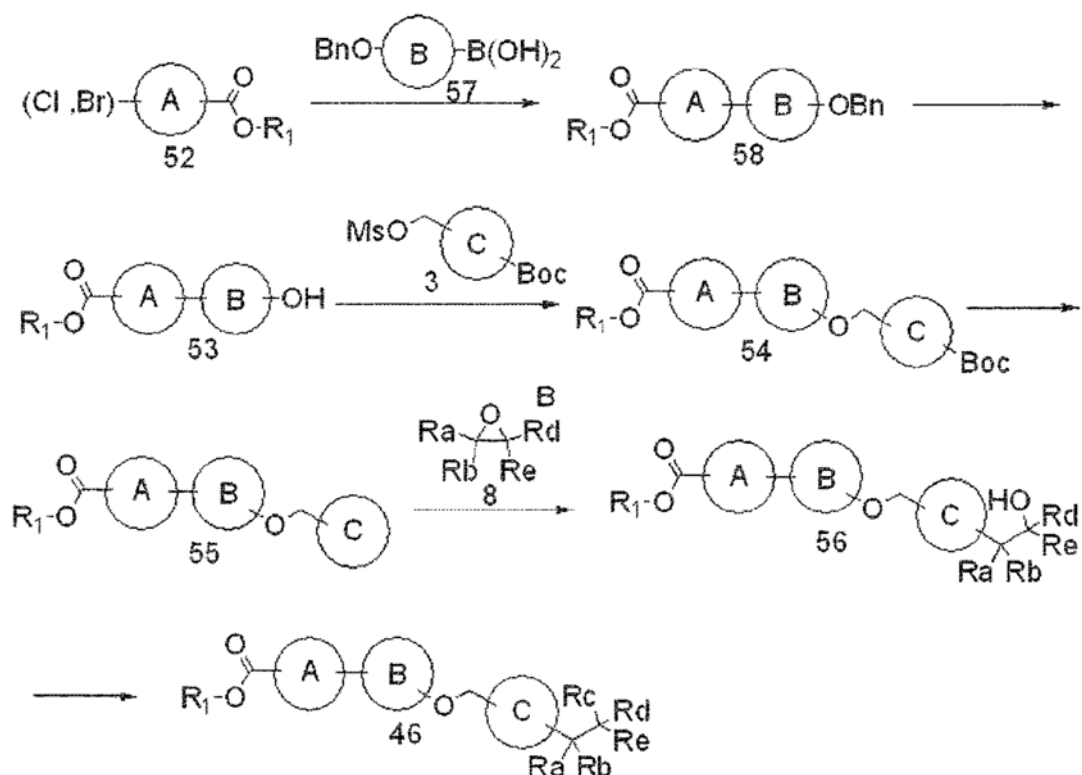
Tal como se muestra en el esquema de reacción 18, el compuesto 5 se somete a reacción de acoplamiento Suzuki con el compuesto 31 de ácido borónico para preparar el compuesto 47. El grupo protector se elimina usando ácido, seguido de la formación del enlace amida con el compuesto 10 para preparar el compuesto 49. Mediante la reducción, la eliminación del grupo carbonilo de la amida y la reducción del grupo éster se realizan al mismo tiempo y después el grupo hidroxilo formado se activa con triflato para preparar el compuesto 51. Finalmente, se sintetiza el compuesto 46 usando catalizador de paladio y gas CO.

[Esquema de reacción 19]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 19, el compuesto 52 se somete a reacción de acoplamiento Suzuki con el compuesto 31 de ácido borónico para preparar el compuesto 53. El compuesto 53 se somete a la reacción de sustitución con el compuesto 3 para preparar el compuesto 54. El grupo protector del compuesto 54 se elimina. El compuesto 55 obtenido se hace reaccionar con el compuesto 8 de oxirano para preparar el compuesto 56. El grupo hidroxilo del compuesto 56 se sustituye con fluoruro para obtener el compuesto 46.

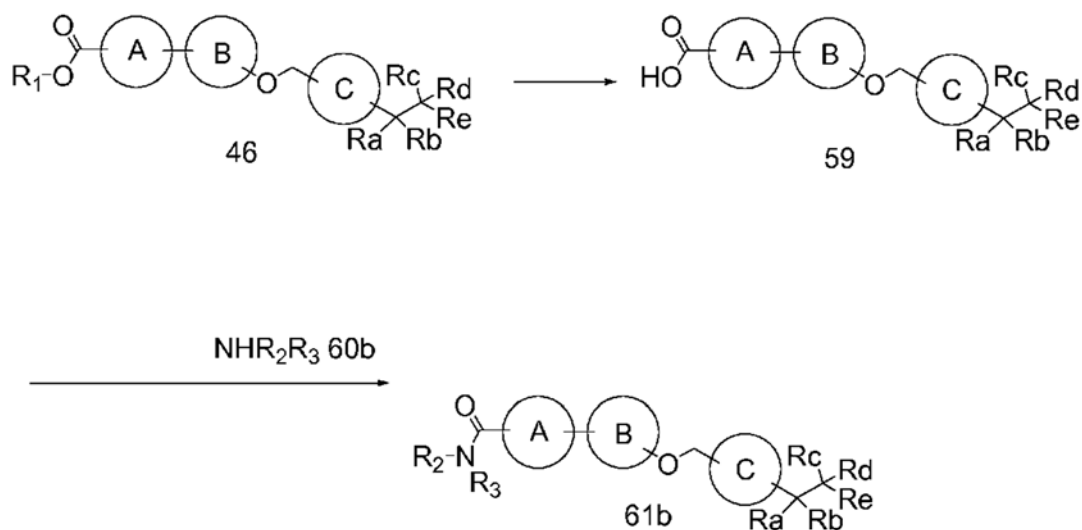
[Esquema de reacción 20]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 20, el compuesto 52 se somete a reacción de acoplamiento Suzuki con el compuesto 57 de ácido borónico para preparar el compuesto 58. Usando paladio e hidrógeno, se sintetiza el compuesto 53 y después se somete a la reacción de sustitución con el compuesto 3 para preparar el compuesto 54. Después de eliminar el grupo protector del compuesto 54, el compuesto 55 se hace reaccionar con el compuesto 8 de oxirano para preparar el compuesto 56. El grupo hidroxilo del compuesto 56 se sustituye con fluoruro para obtener el compuesto 46.

- 10 El compuesto 61, que Q es $-C(O)NR_2R_3$ en la fórmula 1, se puede sintetizar de acuerdo con el esquema de reacción 21 siguiente.

[Esquema de reacción 21]

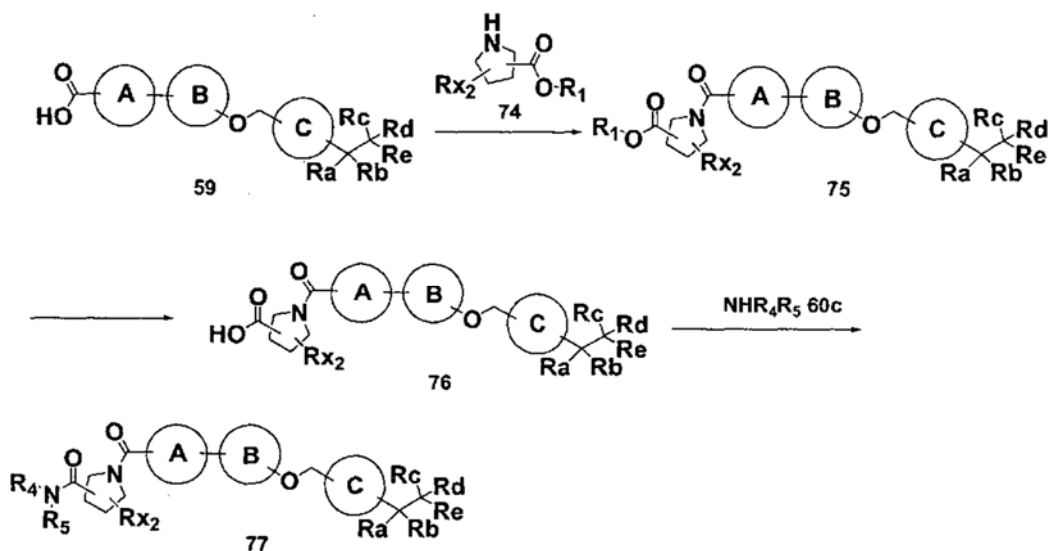


Tal como se muestra en el esquema de reacción 21, el compuesto 46 se hidroliza para preparar el compuesto 59. Finalmente, el compuesto 59 se somete a la formación del enlace amida con el compuesto 60 de amida para preparar el compuesto 61b.

El compuesto 77, que Q o $-C(O)NR_2R_3$ en la fórmula 1, se puede sintetizar de acuerdo con el esquema de reacción

26 siguiente

[Esquema de reacción 26]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 26, el compuesto 59 se somete a la formación del enlace amida con el compuesto 74 de amina para preparar el compuesto 75. El compuesto 75 se hidroliza para preparar el compuesto 76. Y el compuesto 76 se somete a la formación del enlace amida con el compuesto 60 de amina para preparar el compuesto 77.

Abreviaturas

Las abreviaturas y términos siguientes tienen los significados indicados a continuación:

Ac	= acetilo
Boc	= t-butoxicarbonilo
BOP	= hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio
Bu	= butilo
DAST	= trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	= diclorometano = cloruro de metileno = MC = CH ₂ Cl ₂
DIPEA	= N,N-diisopropiletilamina
DME	= dimetoxietano
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
dppp	= 1,3-bis(difenilfosfino)propano
EDC	= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida = EDCI
Et	= etilo
EtOAc	= acetato de etilo = EA
EtOH	= etanol
HOBt	= 1-hidroxibenzotriazol
HX	= hexano
LAH	= hidruro de litio y aluminio
m-CPBA	= ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	= metilo
MeCN	= cianuro de metilo = acetonitrilo = ACN
MeOH	= metanol
MsCl	= cloruro de metanosulfonilo

Pd(dbpf)Cl ₂	= [1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(dppf)Cl ₂	= [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
PyBOP	= hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio
t- o <i>terc</i> -	= terciario
TEA	= trietilamina
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano

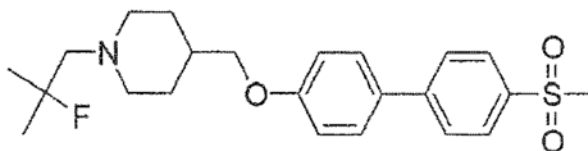
Mejor modo de realizar la invención

Preparación de compuestos y métodos de preparación de los compuestos

5

El compuesto de fórmula 1 se puede preparar por los métodos conocidos a partir de diversas referencias. De aquí en adelante, el método de preparación del compuesto de fórmula 1 y compuestos comparativos se describirán con más detalle con el esquema de reacción.

10 Ejemplo 1. Compuesto comparativo 431: 1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina



15 Etapla 1. 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-piperidinametanol (10,00 g, 86,83 mmol) en CH₂Cl₂ 200 ml y después se enfrió en un baño helado. Se le añadió dicarbonato de di-t-butilo, seguido de elevación lenta de la temperatura y agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó en orden con agua, solución acuosa saturada de NH₄Cl y solución acuosa saturada de salmuera. La mezcla de reacción lavada se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de eliminar el material sólido, el disolvente orgánico se eliminó del filtrado a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,35 g, 98 %).

20 Etapla 2. 4-((metilsulfonyloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (18,35 g, 85,24 mmol) en CH₂Cl₂ 200 ml. Se le añadió Et₃N (35,45 ml, 255,71 mmol) y después la mezcla se enfrió con un baño helado. Se añadió MsCl (9,83 ml, 127,86 mmol) gota a gota lentamente a la misma, seguido de elevación lenta de la temperatura y agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó en orden con HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución acuosa saturada de salmuera. La mezcla de reacción lavada se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de eliminar el material sólido, el disolvente orgánico se eliminó del filtrado a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (24,80 g, 99 %).

25 Etapla 3. 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-((metilsulfonyloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (13,63 g, 46,46 mmol) y 4-bromofenol (8,34 g, 46,46 mmol) en DMF 100 ml y después se le añadió K₂CO₃ (19,26 g, 139,38 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 15 horas. Se le añadió una cantidad suficiente de agua, seguido de filtración para obtener un sólido. El sólido obtenido se volvió a cristalizar con MeOH para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,31 g, 66 %). El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se volvió a purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,38 g, 14 %).

30 Etapla 4. 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (3,00 g, 8,10 mmol) y ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico (1,78 g, 8,91 mmol) en DME 15 ml y después se le añadió agua 5 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (528 mg, 0,81 mmol) y Cs₂CO₃ (3,96 g, 12,15 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento a 80 °C durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,50 g, 69 %).

35 Etapla 5. 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina: se disolvió 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,50 g, 5,61 mmol) en CH₂Cl₂ 8 ml y después se le añadió TFA 644 µl, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción obtenida se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,40 g, 96 %). Como alternativa, se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (3,78 g, 8,48 mmol) en dioxano 20 ml y después se le añadió solución 4 M de HCl (14,85 ml, 59,39 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se suspendió en EtOAc y después se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,15 g, 97 %).

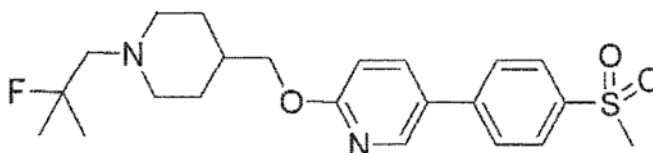
40 Etapla 6. 2-metil-1-(4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol: se suspendió 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (100 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (15 mg,

0,11 mmol) en EtOH 1 ml. Se le añadió agua 0,5 ml y después se suspendió con calentamiento. Se le añadió 2,2-dimetil oxirano (0,19 ml, 2,18 mmol) y después la reacción se realizó a 110 °C durante 20 minutos con la radiación de rayos microondas. Se le añadió una pequeña cantidad de agua y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 99 %).

Etapla 7. Compuesto comparativo 431: se disolvió 2-metil-1-(4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol (50 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ 2 ml y después se le añadió Deoxo-Fluor (24 µl, 0,13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró para eliminar los materiales sólidos. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 79 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10 (s, 3H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 420 (M⁺ + H).

Ejemplo 2. Compuesto comparativo 596: 2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridina



Etapla 1. 4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió *N*-Boc-4-piperidinametanol (500 mg, 2,32 mmol) en DMF 10 ml. Se le añadió lentamente 2,5-bromopiridina (600 mg, 2,55 mmol) y NaH al 95 % (83 mg, 3,48 mmol) a 0 °C, seguido de aumento de la temperatura y agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de NH₄Cl y solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (67 mg, 78 %).

Etapla 2. 4-((5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (0,65 g, 1,80 mmol) en dioxano 20 ml y H₂O 5 ml. Se le añadió ácido 4-metilsulfonylfenilborónico (0,36 g, 1,80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (59 mg, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,61 mmol) y se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,67 g, 83 %).

Etapla 3. Clorhidrato de 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina: se disolvió 4-((5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (0,2 g, 0,45 mmol) en MeOH. Se le añadió HCl 1,25 M en MeOH (2,24 mmol, 1,8 ml). El disolvente se eliminó por completo y el residuo se lavó con éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 88 %). El producto se utilizó sin más purificación.

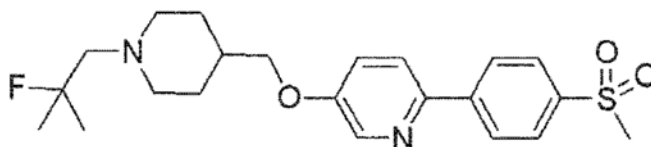
Etapla 4. 2-metil-1-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (0,20 g, 0,58 mmol) en EtOH 3 ml y H₂O 3 ml. Se le añadió lentamente óxido de isobutileno (0,42 g, 5,77 mmol) y K₂CO₃ (0,40 g, 2,89 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 62 %).

Etapla 5. Compuesto comparativo 596: se disolvió 2-metil-1-(4-((5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol (0,15 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ 2 ml y después se le añadió Deoxo-Fluor (0,34 ml, 1,80 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la capa de CH₂Cl₂ obtenida se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida. La capa orgánica se destiló a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 66 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,02 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,22 - 4,20 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,0 (s a, 2H), 2,45 (d, 2H, J = 24,0 Hz), 2,17 (s a, 2H), 1,81 (s a, 3H), 1,40 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 421 (M⁺ + H).

Ejemplo 3. Compuesto comparativo 597: 5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-2-(4-

(metilsulfonil)fenil)piridina



Etapa 1. 4-((6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió *N*-Boc-4-piperidinametanol (0,50 g, 2,32 mmol) en CH₂Cl₂ 5 ml y después se le añadió Et₃N (0,48 ml, 3,48 mmol) y MsCl (0,32 g, 2,79 mmol) gota a gota lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de aumento de la temperatura y agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se lavó con exceso de agua tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,68 g, 100 %). El producto se disolvió en DMF 10 ml. Se añadió lentamente K₂CO₃ (1,13 g, 3,48 mmol) y 2-cloro-5-hidroxipiridina (0,3 g, 2,32 mmol) al mismo. Después de elevar la temperatura, la mezcla se agitó con calentamiento a 100 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 59 %).

Etapa 2. 4-((6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (0,45 g, 1,37 mmol) en dioxano 20 ml y H₂O 5 ml. Se le añadió ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (0,28 g, 1,38 mmol) y Pd(dbpf)Cl₂ (45 mg, 0,07 mmol), Cs₂CO₃ (0,89 g, 2,75 mmol) y se sometió a reflujo con agitación durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado obtenido se lavó con solución acuosa saturada de salmuera tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 73 %).

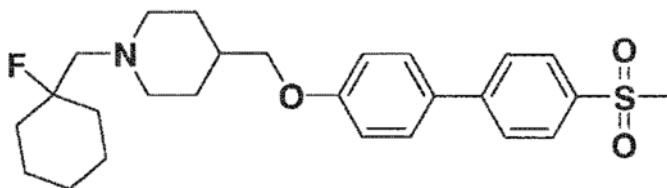
Etapa 3. Clorhidrato de 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina: se disolvió 4-((6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (0,45 g, 1,0 mmol) en dioxano 10 ml. Se le añadió HCl 4 M en MeOH (1,26 ml, 5,0 mmol). El disolvente se eliminó por completo y el residuo se lavó con éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,36 g, 93 %). El producto se utilizó sin más purificación.

Etapa 4. 2-metil-1-(4-((6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (0,15 g, 0,39 mmol) en EtOH 5 ml y H₂O 5 ml. Se le añadió lentamente óxido de isobutileno (0,28 g, 3,92 mmol) y K₂CO₃ (0,27 g, 1,96 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 92 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 597: se disolvió 2-metil-1-(4-((6-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol (0,15 g, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml. Se le añadió Deoxo-Fluor (0,34 ml, 1,79 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la capa de CH₂Cl₂ obtenida se lavó varias veces con agua. La capa orgánica se destiló a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 66 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 8,16 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,30 (s, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,09 (s, 3H), 3,0 (s a, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 8H); MS (ESI) m/z 421 (M⁺ + H).

Ejemplo 4. Compuesto comparativo 789: 1-((1-fluorociclohexil)metil)-4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina



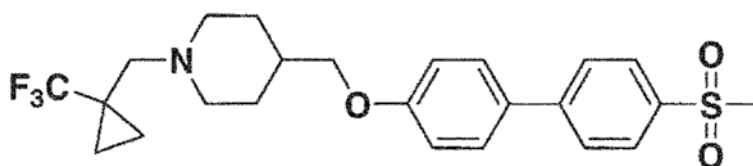
Etapa 1. 1-((4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanol: se suspendió clorhidrato de 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (0,04 g, 0,11 mmol) y K₂CO₃ (0,01 g, 0,06 mmol) en EtOH (1 ml). Se le añadió agua (0,5 ml) y la mezcla se suspendió con un poco de calentamiento. Se le añadió 1-oxaespíro[2,5]octano (0,13 g, 1,18 mmol). La reacción se realizó en un microondas a 110 °C durante 20 minutos. Se le añadió una pequeña cantidad de agua y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 87 %).

Etapa 2. Compuesto comparativo 789: se disolvió 1-((4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-

il)metil)ciclohexanol (0,05 g, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y después la temperatura se enfrió con hielo seco/acetona. Se le añadió DAST (0,02 ml, 0,10 mmol) poco a poco y se agitó durante 4 horas y después se agitó más a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g, cartucho de gel de sílice ISU, MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,01 g, 27 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,98 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,16 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 1,92 - 1,74 (m, 5H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,35 (m, 6H); MS (ESI) m/z 460 (M⁺ + H).

Ejemplo 5. Compuesto comparativo 500: 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidina

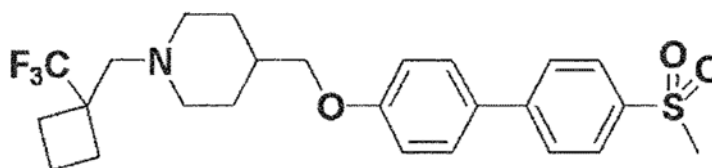


Etapa 1. 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona: clorhidrato de 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina [el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto 431; 74 mg, 0,20 mmol], se disolvieron ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (30 mg, 0,20 mmol) y EDC (74 mg, 0,39 mmol) y HOBt (52 mg, 0,39 mmol) en DMF 3 ml y después se le añadió DIPEA (173 µl, 0,97 mmol). La reacción se realizó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 32 %).

Etapa 2. Compuesto comparativo 500: se disolvió 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona (50 mg, 0,10 mmol) en THF seco 2 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH (1 M en THF, 0,21 ml, 0,21 mmol) gota a gota lentamente, seguido de elevación de la temperatura a temperatura ambiente lentamente y agitación durante 4 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 54 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,09 (s, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 4H), 2,41 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,87 - 1,81 (m, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 468 (M⁺ + H).

Ejemplo 6. Compuesto comparativo 542: 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina



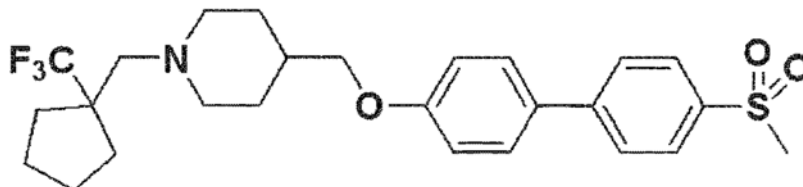
Etapa 1. 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina [el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto comparativo 431; 140 mg, 0,37 mmol], ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (92 mg, 0,55 mmol), EDC (141 mg, 0,73 mmol) y HOBt (99 mg, 0,73 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml y después se le añadió DIPEA (95 mg, 0,73 mmol). La reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-60 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (105 mg, 57 %).

Etapa 2. Compuesto comparativo 542: se disolvió 4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (80 mg, 0,16 mmol) en THF seco 6 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH (1 M en THF, 0,18 ml, 0,18 mmol) gota a gota lentamente, seguido de elevación de la temperatura a temperatura ambiente lentamente y agitación durante 1 hora. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano) para producir el

compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 11 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (dd, 2H, J = 6,7, 1,9 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 6,7, 1,8 Hz), 7,55 (dd, 2H, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 6,3, 2,0 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,92 (m, 7H), 1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 482 (M⁺ + H).

Ejemplo 7. Compuesto comparativo 546: 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (1-(trifluorometil)ciclopentil)metilpiperidina

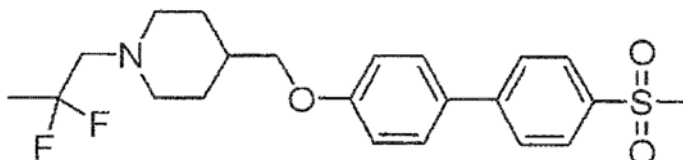


Etapas 1. 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopentil)metanona: 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina [el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto comparativo 431; 150 mg, 0,39 mmol], ácido 1-(trifluorometil)ciclopentanocarboxílico (107 mg, 0,59 mmol), EDC (151 mg, 0,79 mmol) y HOBT (106 mg, 0,79 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml y después se le añadió DIPEA (101 mg, 0,79 mmol). La reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-60 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 45 %).

Etapas 2. Compuesto comparativo 546: se disolvió 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclopentil)metanona (35 mg, 0,07 mmol) en THF seco 4 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH (1 M en THF, 0,18 ml, 0,18 mmol) gota a gota lentamente, seguido de elevación de la temperatura a 60 °C lentamente y con agitación durante un día. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por TLC prep. (EtOAc al 40 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 14 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (dd, 2H, J = 6,8, 1,9 Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 6,8, 1,9 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 6,8, 2,0 Hz), 6,99 (dd, 2H, J = 6,8, 2,0 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,17 (s, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,67 (m, 5H), 1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 496 (M⁺ + H).

Ejemplo 8. Compuesto comparativo 547: 1-(2,2-difluoropropil)-4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina



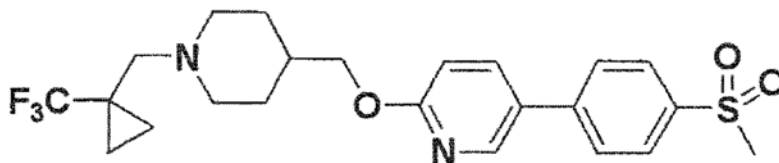
Etapas 1. 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ona 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto comparativo 431; 50 mg, 0,11 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (13 µl, 0,16 mmol) se disolvieron en MeCN 2 ml. Se le añadió K₂CO₃ (53 mg, 0,38 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (30 mg, 68 %).

Etapas 2. Compuesto comparativo 547: se disolvió 1-(4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ona (32 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ 0,5 ml y después se le añadió Deoxo-Fluor (29 µl, 0,16 mmol). Se le añadió EtOH (1 µl, 0,02 mmol), seguido de aumento de la temperatura ambiente y agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. El producto obtenido se purificó otra vez por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 20 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,09 (s, 3H), 3,00 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,68 (t, 2H, J = 13,8 Hz), 2,26 (td, 2H, J = 11,7, 1,9 Hz), 1,88 - 1,77 (m, 3H), 1,65 (t, 3H, J = 18,7 Hz), 1,46 - 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 424 (M⁺ + H).

Ejemplo 9. Compuesto comparativo 589: 5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-

il)metoxi)piridina



Etapas 1. 1-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo: se disolvieron ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbónico (500 mg, 3,25 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (561 mg, 3,57 mmol), EDC (1,24 g, 6,49 mmol) y HOBt (877 mg, 6,49 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml y después se le añadió DIPEA (114 µl, 6,49 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (800 mg, 84 %).

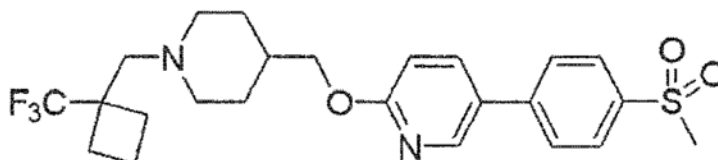
Etapas 2. 1-((1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metanol: se disolvió 1-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (818 mg, 2,79 mmol) en THF seco 20 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (1 M en THF, 13,94 ml, 13,94 mmol) lentamente. A 50 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (577 mg, 87 %).

Etapas 3. 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metanol (577 mg, 2,43 mmol) en THF 10 ml. A 0 °C, se le añadió NaH (87 mg, 3,65 mmol) lentamente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A 0 °C, se le añadió 2,5-dibromopiridina (0,57 g, 2,43 mmol) en THF 5 ml lentamente. A 50 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 52 %).

Etapas 4. Compuesto comparativo 589: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (100 mg, 0,25 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (76 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0,01 mmol), Cs₂CO₃ (247 mg, 0,76 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió dioxano 6 ml y agua 3 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (38 mg, 32 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (m, 1H), 8,02 (dd, 2H, J = 5,2, 3,4 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,72 (dt, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 8,6, 0,6 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10 (s, 3H), 2,98 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 2,54 (s, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,81 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 1,41 (m, 2H), 0,98 (s, 2H), 0,65 (s, 2H); MS (ESI) m/z 469 (M⁺ + H).

Ejemplo 10. Compuesto comparativo 676: 5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina



Etapas 1. 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo: se disolvió ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarbónico (500 mg, 2,97 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (514 mg, 3,27 mmol), EDC (1,14 g, 5,94 mmol) y HOBt (803 mg, 5,95 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml. Se le añadió DIPEA (1,05 ml, 5,95 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (750 mg, 82 %).

Etapas 2. 1-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metanol: se disolvió 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (759 mg, 2,47 mmol) en THF seco 20 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (1 M en THF, 12,34 ml, 12,34 mmol) lentamente. A 50 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró para

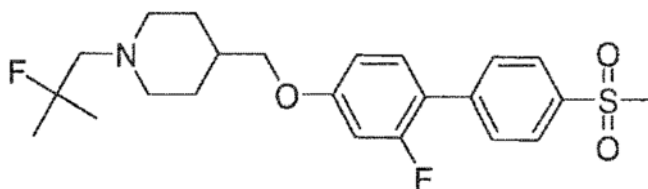
producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (581 mg, 94 %).

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió (1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metanol (581 mg, 2,31 mmol) en THF 10 ml. A 0 °C, se le añadió NaH (83 mg, 3,47 mmol) lentamente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A 0 °C, se añadió 2,5-dibromopiridina (547 mg, 2,31 mmol) en THF 5 ml lentamente a la misma. A 50 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 53 %).

Etapa 4. Compuesto comparativo 676: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (500 mg, 0,12 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (27 mg, 0,13 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (2 mg, 0,01 mmol), Cs₂CO₃ (119 mg, 0,37 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió dioxano 2 ml y agua 1 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 34 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,02 (dd, 2H, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,72 (dd, 2H, J = 6,6, 1,7 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,10 (s, 3H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,53 (s, 2H), 2,24 - 2,18 (m, 4H), 2,10 - 1,79 (m, 7H), 1,47 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 483 (M⁺ + H).

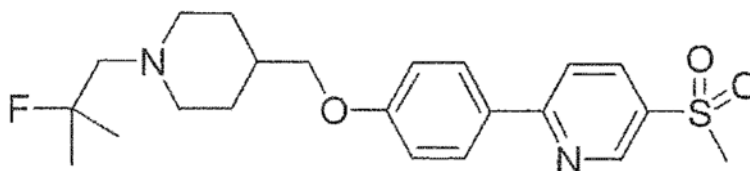
Ejemplo 11. Compuesto comparativo 714: 1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-((2-fluoro-4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo)metil)piperidina



4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 704; 850 mg, 2,35 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (563 mg, 2,82 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (77 mg, 0,12 mmol) y Cs₂CO₃ (1,53 g, 4,69 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió agua a la misma y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (390 mg, 38 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 - 7,98 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,10 (s, 3H), 3,02 (s a, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,82 - 1,79 (m, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 438 (M⁺ + H).

Ejemplo 12. Compuesto comparativo 617: 2-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-5-(metilsulfonil)piridina



Etapa 1. Ácido 4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenilborónico: se disolvió 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 498; 0,54 g, 1,57 mmol) en THF seco 10 ml. A -78 °C, se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 1,17 ml, 1,88 mmol) lentamente. La reacción se realizó a -78 °C durante 30 minutos. A -78 °C, se añadió borato de triisopropilo (0,47 ml, 2,04 mmol) a la misma. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 4 horas. A 0 °C, se añadió HCl 1 M 5 ml a la misma y la reacción se realizó durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con EtOAc y se agitó. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,40 g, 83 %).

Etapa 2. Compuesto comparativo 617: ácido 4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenilborónico (50 mg, 0,16 mmol), 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (42 mg, 0,18 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (3 mg, 0,01 mmol), Cs₂CO₃ (104 mg, 0,32 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió dioxano 2 ml y agua 1 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 44 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,05 (dt, 2H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,5, 0,8 Hz), 7,02 (dt, 2H, J = 8,9, 2,4 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,14 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 3H), 1,47 - 1,37 (m, 8H); MS (ESI) m/z 421 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 617 descrito anteriormente (Etapa 2), los compuestos de la tabla 2 se sintetizaron usando ácido 4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenilborónico y el reactivo de la tabla 1.

Tabla 1. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
618*	5-bromo-2-(metilsulfonil)piridina	47
614*	4-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida	43
615*	1-(4-bromofenilsulfonil)pirrolidina	35
616*	1-(4-bromofenilsulfonil)piperidina	35
666*	(S)-1-(4-bromofenilsulfonil)pirrolidin-3-ol	27
667*	(R)-(1-(4-bromofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol	30
668*	(S)-1-(4-bromofenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida	34
669*	(R)-1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-3-ol	33
670*	(S)-1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-3-ol	31
674*	4-bromobencenosulfonamida	34
675*	4-bromo-N-metilbencenosulfonamida	37

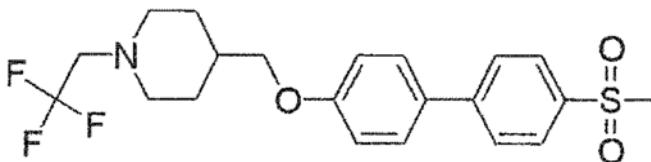
Tabla 2. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
618*	5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-2-(metilsulfonil)piridina RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 8,2, 0,8 Hz), 8,08 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,56 (dt, 2H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,05 (dt, 2H, J = 8,9, 2,4 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,26 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 3H), 1,47 - 1,37 (m, 8H); MS (ESI) m/z 421 (M ⁺ + H).
614*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (dd, 2H, J = 8,6, 3,8 Hz), 7,71 (dd, 2H, J = 8,6, 3,8 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 9,7, 5,1 Hz), 7,01 (dd, 2H, J = 9,7, 5,1 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,00 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,49 - 2,42 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,41 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 449,1 (M ⁺ + H).
615*	1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-((4'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (dd, 2H, J = 8,6, 3,8 Hz), 7,69 (dd, 2H, J = 8,6, 3,8 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 9,7, 5,1 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 9,7, 5,1 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,28 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,50 - 2,44 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 7H), 1,41 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 475 (M ⁺ + H).
616*	1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-((4'-(piperidin-1-ilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (dd, 2H, J = 8,6, 3,8 Hz), 7,68 (dd, 2H, J = 8,6, 3,8 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 9,7, 5,1 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 9,7, 5,1 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,03 (m, 6H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,83 - 1,81 (m, 3H), 1,68 (m, 4H), 1,47 - 1,36 (m, 10H); MS (ESI) m/z 489 (M ⁺ + H).
666*	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-3-ol RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,69 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,55 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 6,99 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,44 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,61 - 2,45 (m, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 4H), 1,61 - 1,38 (m, 9H); MS (ESI) m/z 491 (M ⁺ + H).
667*	(R)-(1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metanol RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,71 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 6,99 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,71 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,08 - 2,90 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 6H), 1,52 - 1,36 (m, 9H); MS (ESI) m/z 505 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
668*	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilsulfonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,73 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 6,93 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,87 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,62 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,55 - 2,40 (m, 2H), 2,30 - 2,12 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,65 (m, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 7H); MS (ESI) m/z 518 (M+ + H).
669*	(R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilsulfonil)piperidin-3-ol RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,70 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,55 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 3,90 - 3,85 (m, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,85 - 1,60 (m, 6H), 1,48 - 1,37 (m, 9H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
670*	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilsulfonil)piperidin-3-ol RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,70 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,60 (m, 6H), 1,48 - 1,37 (m, 9H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
674*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-sulfonamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,70 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 4,83 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 9,7 Hz), 2,46 (d, 2H, J = 23,2 Hz), 2,18 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,45 - 1,35 (m, 8H); MS (ESI) m/z 421 (M+ + H).
675*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-metilbifenil-4-sulfonamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,89 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,70 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,55 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,00 (dd, 2H, J = 8,6, 1,9 Hz), 4,36 (m, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,72 (d, 3H, J = 5,4 Hz), 2,46 (d, 2H, J = 22,8 Hz), 2,18 (m, 2H), 1,82 (d, 3H, J = 10,8 Hz), 1,45 - 1,35 (m, 8H); MS (ESI) m/z 435 (M+ + H).

Ejemplo 13. Compuesto comparativo 499: 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina



5

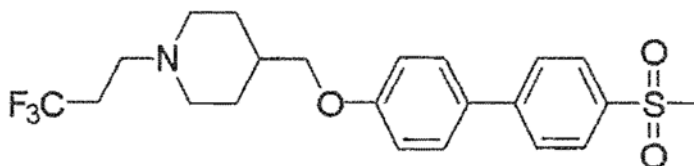
se disolvió clorhidrato de 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto comparativo 431; 50 mg, 0,13 mmol) en DMSO 2 ml. Se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (30 mg, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (91 mg, 0,66 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se añadió con EtOAc y se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 41 %).

10

15

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 2H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,01 - 6,98 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,09 (s, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 4H), 2,41 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,87 - 1,81 (m, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 428 (M+ + H).

Ejemplo 14. Compuesto comparativo 524: 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina



20

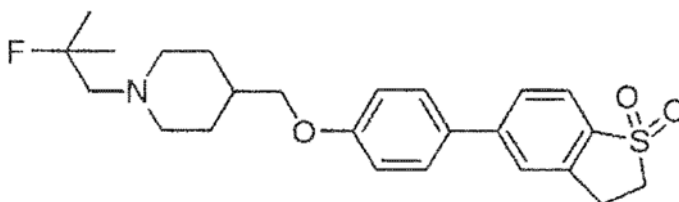
Etapas 1. 3,3,3-trifluoro-1-(4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona: se disolvieron clorhidrato de 4-((4'-(metilsulfonil)bifenil-4-iloxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto comparativo 431; 40 mg, 0,11 mol) y CF₃CH₂COCl (16 µl, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ 2 ml. Se le añadió Et₃N (44 µl, 0,31 mmol), seguido de agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el sólido y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel

25

de sílice (EtOAc al 20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 113 %).

Etapa 2. Compuesto comparativo 524: se disolvió 3,3,3-trifluoro-1-(4-((4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (46 mg, 0,10 mmol) en THF seco 2 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH 1 M en THF (0,20 ml, 0,20 mmol) gota a gota lentamente, seguido de elevación de la temperatura a temperatura ambiente lentamente y agitación durante 4 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,95 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 2H); MS (ESI) m/z 468 (M⁺ + H).

Ejemplo 15. Compuesto comparativo 470: 1,1-dióxido de 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno



Etapa 1. 4-(benzo[b]tiofen-5-il)fenol: se disolvieron 5-bromobenzo[b]tiofeno (3,0 g, 14,08 mmol) y ácido 4-hidroxifenilborónico (2,91 g, 21,11 mmol) en DME 40 ml. Se le añadió agua 10 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (459 mg, 0,70 mmol) y CS₂CO₃ (13,68 g, 42,24 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento a 90 °C durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado obtenido se extrajo con EtOAc tres veces, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15-20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,30 g, 72 %).

Etapa 2. 4-((4-(benzo[b]tiofen-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-(benzo[b]tiofen-5-il)fenol (1,30 g, 5,74 mmol) y 4-((metilsulfonyloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 431; 2,02 g, 6,89 mmol) en ACN 10 ml. Se le añadió CS₂CO₃ (3,74 g, 11,49 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,81 g, 74 %).

Etapa 3. 4-((4-(1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((4-(benzo[b]tiofen-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (1,8 g, 4,28 mmol) en CHCl₃ 30 ml. Se le añadió m-CPBA (1,85 g, 10,70 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con CH₂Cl₂. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 77 %).

Etapa 4. 4-((4-(1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((4-(1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (700 mg, 1,54 mmol) en THF 10 ml y EtOH 10 ml. Se le añadió Pd al 10 % en peso/C (70 mg), seguido de corriente de gas hidrógeno y agitación a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se concentró. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (680 mg, 96 %).

Etapa 5. 1,1-dióxido 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: se disolvió 4-((4-(1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (800 mg, 1,75 mmol) en CH₂Cl₂ 6 ml. Se le añadió TFA 161 µl, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se realizó una recristalización con éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (740 mg, 93 %).

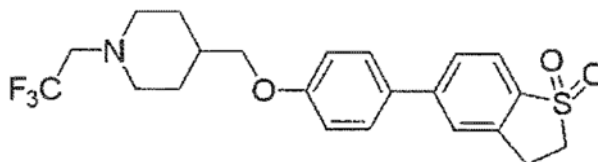
Etapa 6. 1,1-dióxido de 5-(4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: se suspendió 1,1-dióxido 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (50 mg, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (35 mg, 0,25 mmol) en EtOH 0,5 ml. Se le añadió agua 0,5 ml y la mezcla se suspendió con un poco de calentamiento. Se le añadió 2,2-dimetil oxirano (35 mg, 1,27 mmol). La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-60 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 57 %).

Etapa 7. Compuesto comparativo 470: se suspendió 1,1-dióxido de 5-(4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (14 mg, 0,03 mmol) en CH₂Cl₂ 1 ml. Se le añadió Deoxo-Fluor (8 mg, 0,04 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió una solución acuosa

saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el sólido y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50-60 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 78 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,49 (m, 3H), 6,98 (dd, 2H, J = 9,2, 2,4 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (td, 2H, J = 11,7, 1,6 Hz), 1,80 (m, 3H), 1,40 (m, 5H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 432 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

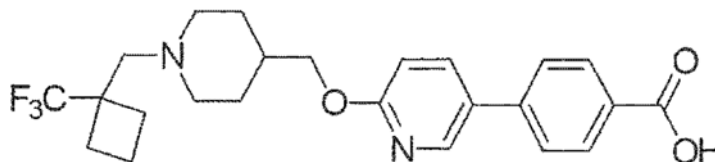
Ejemplo 16. Compuesto comparativo 540: 1,1-dióxido de 5-(4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno



se disolvió 1,1-dióxido 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto comparativo 470; 50 mg, 0,11 mmol) en DMSO 1 ml. Se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (26 mg, 0,11 mmol) y K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el sólido y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40-60 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 18 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 6,98 (dd, 2H, J = 6,8, 2,0 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,31 (m, 2H); MS (ESI) m/z 440 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 17. Compuesto comparativo 574: ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico

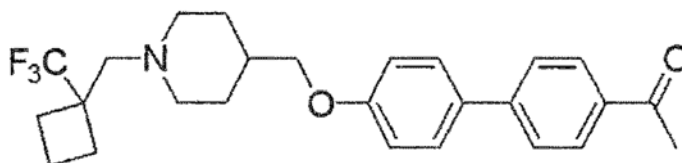


Etapas 1. 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 676; 0,34 g, 0,85 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (306 mg, 1,70 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (55 mg, 0,09 mmol), Cs_2CO_3 (1,19 g, 3,68 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió dioxano 5 ml y agua 2 ml. La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15-20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 20 %).

Etapas 2. Compuesto comparativo 574: se disolvió 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (135 mg, 0,29 mmol) en la mezcla de disolventes de THF 2 ml/MeOH 1 ml/agua 0,5 ml. Se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (24 mg, 0,58 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M 5 ml al mismo, el precipitado resultante se filtró. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 62 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,15 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,12 (m, 7H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 449 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 18. Compuesto comparativo 575: 1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)etanona



Etapa 1. 4-((4'-acetilbifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 431; 500 mg, 1,35 mmol) y ácido 4-acetilfenilborónico (244 mg, 1,49 mmol) en dioxano 4 ml. Se le añadió agua 1,5 ml. Se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (88 mg, 0,14 mmol) y CS₂CO₃ (660 mg, 2,03 mmol). La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 72 %).

Etapa 2. Clorhidrato de 1-(4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-il)etanona: se disolvió 4-((4'-acetilbifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (400 mg, 0,98 mmol) en CH₂Cl₂ 4 ml. Se le añadió HCl 4 M 488 µl, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (330 mg, 97 %).

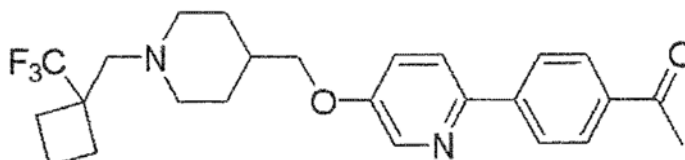
Etapa 3. 1-(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)etanona: se disolvieron clorhidrato de 1-(4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-il)etanona (380 mg, 1,10 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (185 mg, 1,10 mmol), EDC (421 mg, 2,20 mmol) y HOBt (270 mg, 2,20 mmol) en DMF 6 ml. Se le añadió DIPEA (284 mg, 2,20 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (350 mg, 69 %).

Etapa 4. 1-(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)etanol: se disolvió 1-(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)etanona (193 mg, 0,42 mmol) en THF seco 10 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH (1 M en THF, 0,13 ml, 0,13 mmol) gota a gota lentamente, seguido de aumento de la temperatura a 50 °C y agitación durante un día. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 48 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 575: se disolvió 1-(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)etanol (27 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ ml. Se le añadió peryodinato de Dess-Martin (38 mg, 0,09 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 59 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,91 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,82 (m, 3H), 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 446 (M⁺ + H).

Ejemplo 19. Compuesto comparativo 593: 1-(4-(5-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)etanona



Etapa 1. 4-((6-(4-acetilfenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 597; 500 mg, 1,53 mmol) y ácido 4-acetilfenilborónico (276 mg, 1,68 mmol) en dioxano 4 ml, se le añadió agua 1 ml. Se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (660 mg, 2,03 mmol). La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-40 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 47 %).

Etapa 2. Clorhidrato de 1-(4-(5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)fenil)etanona: se disolvió 4-((6-(4-acetilfenil)piridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (300 mg, 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ 3 ml. Se le añadió HCl 4 M 201 ml, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se filtró para

producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 98 %).

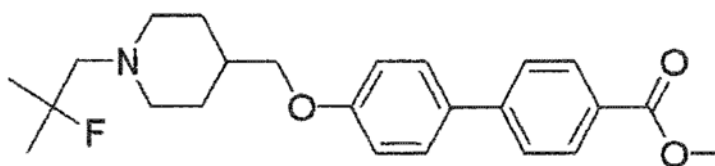
Etapa 3. 1-(4-(5-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)etanona: se disolvieron clorhidrato de 1-(4-(5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)fenil)etanona (250 mg, 0,72 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (145 mg, 0,87 mmol), EDC (276 mg, 1,44 mmol) y HOBt (195 mg, 1,44 mmol) en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (186 mg, 1,44 mmol). A 50 °C, la reacción se realizó durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40-50 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (158 mg, 47 %).

Etapa 4. 1-(4-(5-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)etanol: se disolvió 1-(4-(5-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)etanona (148 mg, 0,32 mmol) en THF seco 7 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH (1 M en THF, 0,96 ml, 0,96 mmol) gota a gota lentamente, seguido de aumento de la temperatura a 50 °C y agitación durante 6 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 76 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 593: se disolvió 1-(4-(5-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)etanol (96 mg, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ 2 ml. Se le añadió DMP (118 mg, 0,28 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 81 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,02 (s, 4H), 7,74 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,8, 3,0 Hz), 3,91 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,94 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 447 (M⁺ + H).

Ejemplo 20. Compuesto comparativo 498: 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo



Etapa 1. Clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina: se disolvió 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto 431; 5,00 g, 13,50 mmol) en EtOAc 10 ml. Se le añadió HCl 1 M 30 ml, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,01 g, 97 %).

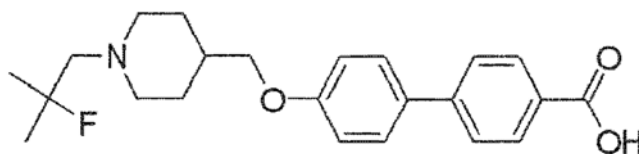
Etapa 2. 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se suspendió clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (1,00 g, 3,26 mmol) y K₂CO₃ (0,23 g, 1,63 mmol) en EtOH 10 ml. Se le añadió agua 5 ml para hacer una solución. Se le añadió 2,2-dimetil oxirano (2,90 ml, 32,61 mmol). La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Se le añadió un poco de agua, seguido de eliminación de EtOH a presión reducida y extracción con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, 98 %).

Etapa 3. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina: se disolvió 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,10 g, 3,21 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml. Se le añadió DAST (0,43 ml, 3,21 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,77 g, 70 %).

Etapa 4. Compuesto comparativo 498: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (770 mg, 2,24 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (483 mg, 2,68 mmol) en dioxano 3 ml. Se le añadió agua 1 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (44 mg, 0,07 mmol) y CS₂CO₃ (2,18 g, 6,71 mmol). La reacción se realizó a 140 °C con radiación microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (682 mg, 76 %).

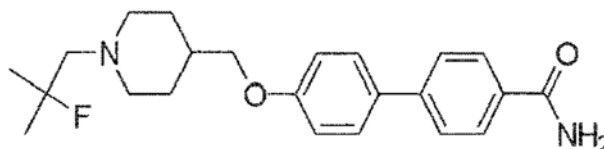
RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,82 - 1,79 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 400 (M⁺ + H).

Ejemplo 21. Compuesto comparativo 548: ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico



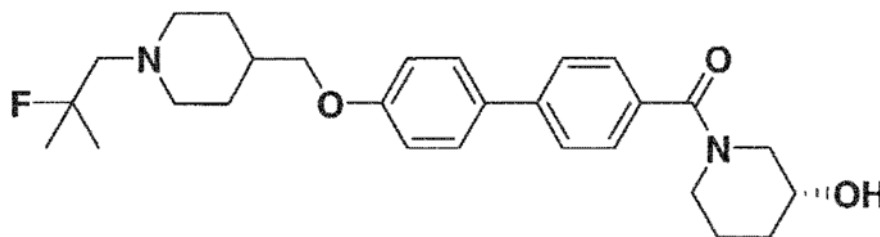
- 5 se disolvió 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (Compuesto comparativo 498; 682 mg, 1,71 mmol) en THF 6 ml. Se le añadió MeOH 2 ml y H₂O 2 ml. Se le añadió LiOH (358 mg, 8,53 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 15 horas. Después de acidificar con HCl 1 N, el precipitado resultante se filtró. El sólido obtenido se disolvió en MeOH, seguido de filtración para eliminar el material insoluble y concentración a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color gris claro (625 mg, 95,1 %).
- 10 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 2,90 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,42 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,06 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,72 - 1,69 (m, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); MS (ESI) m/z 486 (M⁺ + H).

- 15 Ejemplo 22. Compuesto comparativo 515: 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida



- 20 Se disolvieron ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (compuesto 548, 15 mg, 0,04 mmol) y NH₄Cl (4 mg, 0,08 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió EDC (15 mg, 0,08 mmol) y HOBt (11 mg, 0,08 mmol). Finalmente, se le añadió DIPEA (34 µl, 0,20 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 48 %).
- 25 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 - 7,87 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 3,82 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,97 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,46 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 6H), 1,84 - 1,72 (m, 3H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 385 (M⁺ + H).

- 30 Ejemplo 23. Compuesto comparativo 612: (R)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



- 35 Se suspendió ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (compuesto comparativo 548, 50 mg, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ 1 ml y después se añadió con EDC (50 mg, 0,26 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (113 µl, 0,65 mmol), disolviéndose así por completo. Finalmente, se le añadió clorhidrato de (R)-hidroxipiperidina (36 mg, 0,26 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en un poco de MeOH y después se añadió con agua. El precipitado resultante se filtró para obtener un sólido. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 73 %).
- 40 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,47 (a, 4H), 3,00 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,97 (a, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,67 (a, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 469 (M⁺ + H).
- 45

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 515 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 4 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 3.

Tabla 3. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
516*	clorhidrato de dimetilamina	73
517*	morfolina	53
526*	ciclopropilamina	69
527*	ciclobutilamina	67
528*	ciclopentilamina	73
529*	ciclohexilamina	68
530*	pirrolidina	80
531*	piperidina	66
533*	4-aminobutan-1-ol	64
534*	metilamina	67
549*	2-aminoetanol	77
550*	3-aminopropan-1-ol	74
551*	2-(metilamino)etanol	71
553*	(R)-3-pirrolidinol	72
554*	(S)-3-pirrolidinol	76
555*	(R)-prolinol	77
556*	(S)-prolinol	66
557*	(R)-2-(metoximetil)pirrolidina	80
558*	(S)-2-(metoximetil)pirrolidina	69
559*	2-(butilamino)etanol	66
560*	furfurilamina	78
561*	propilamina	70
562*	bencilamina	74
563*	N-etilbencilamina	80
564*	(S)-2-trifluorometilpirrolidina	71
565	L-prolinamida	67
566*	clorhidrato de 3-fluoropirrolidina	76
567*	4-piperidinmetanol	69
568*	4-hidroxipiperidina	73
569*	clorhidrato de 3-hidroxipiperidina	55
570*	clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina	76
571*	clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina	72
594*	3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	52
598*	N-metiletanamina	76
599*	N-metilpropan-2-amina	74
600*	azetidín-3-ol	73
601*	3,3-difluoroazetidina	67
602*	t-butilamina	79
603*	isopropilamina	98
604*	dietilamina	89
605*	2-amino-2-metil-1-propanol	81
606*	(S)-2-amino-1-propanol	83
607*	(R)-2-amino-1-butanol	75
608*	D-valinol	84
609*	L-valinol	78
610*	serinol	62
611*	3-amino-1,2-propanodiol	65
613*	clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina	79
619*	pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo	48
622*	pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo	42
623*	ciclopropil(piperazin-1-il)metanona	83
624*	1-(metilsulfonil)piperazina	87
625*	pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo	23
626*	piperazin-1-carboxilato de t-butilo	62
627*	1-bencilpiperazina	51
628*	1-(piperazin-1-il)etanona	17
629*	3,3-difluoro pirrolidina	40
645*	clorhidrato de metil éster de glicina	82
646*	3-oxetanoamina	77
647*	metil éster de β-alanina	78

(continuación)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
648*	clorhidrato de metil éster de D-serina	71
649*	clorhidrato de metil éster de L-serina	57
650*	4-amino-1-piperidincarboxilato de etilo	83
651*	amilamina	81
677*	piperidin-2-carboxilato de etilo	72
678*	piperidin-4-carboxilato de etilo	83
679*	piperidin-3-carboxilato de etilo	85
680*	1-etilpiperazina	48
681*	1-isopropilpiperazina	42
685*	1-metilpiperazina	47
686*	2,6-dimetilpiperazina	17
687*	2,6-dimetilmorfolina	58
790*	piperazin-2-ona	82
791*	piperidin-4-carbonitrilo	77
830*	4-(2-aminoetil)bencen-1,2-diol	25
831	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	65
832	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	71
874	clorhidrato de (S)-piperidin-3-carboxamida	64
879	clorhidrato de (R)-piperidin-3-carboxamida	79

Tabla 4. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
516*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,13 (a, 3H), 3,05 (a, 3H), 2,99 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 413 (M+ + H).
517*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(morfolino)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,81 - 3,45 (m, 8H), 2,99 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 3H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 455 (M+ + H).
526*	N-ciclopropil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,67 - 0,60 (m, 2H); MS (ESI) m/z 425 (M+ + H).
527*	N-ciclobutil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,24 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,51 - 2,40 (m, 4H), 2,17 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 5H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439 (M+ + H).
528*	N-ciclopentil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,12 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 4H), 1,86 - 1,60 (m, 7H), 1,56 - 1,37 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 453 (M+ + H).
529*	N-ciclohexil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,00 - 5,94 (m, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 5H), 1,51 - 1,37 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 4H); MS (ESI) m/z 467 (M+ + H).
530*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (s, 4H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
531*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(piperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,72 (a, 2H), 3,41 (a, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (td, 2H, J = 11,7, 2,0 Hz), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,74 - 1,50 (m, 6H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 453 (M+ + H).
533*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(4-hidroxibutil)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,50 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,53 (c, 2H, J = 6,5 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,86 - 1,60 (m, 7H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
534*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-metilbifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,16 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,04 (d, 3H, J = 4,8 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 399 (M+ + H).
549*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,75 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 3,89 - 3,80 (m, 4H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 429 (M+ + H).
550*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(3-hidroxipropil)bifenil-4-carboxamida 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,78 (a, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,73 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,65 (c, 2H, J = 6,1 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 5H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 443 (M+ + H).
551*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 - 7,45 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,92 (a, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,75 (a, 2H), 3,51 (a, 1H), 3,11 (a, 3H) 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 443 (M+ + H).
553*	(R)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,47 (m, 6H), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,83 (d, 2H, J = 5,8), 3,80 - 3,47 (m, 4H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 455 (M+ + H).
554*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 - 7,46 (m, 6H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 3,83 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,80 - 3,45 (m, 4H), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,91 (d, 3H, J = 3,5 Hz), 1,85 - 1,73 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 455 (M+ + H).
555*	(R)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 - 7,55 (m, 4H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 4,43 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 3,87 - 3,71 (m, 4H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 3H), 1,95 - 1,58 (m, 6H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 469 (M+ + H).
556*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,55 (m, 4H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 4H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,16 (m, 3H), 1,94 - 1,58 (m, 6H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 469 (M+ + H).
557*	(R)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (s, 4H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 4,46 (a, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,74 - 3,47 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 3H), 1,86 - 1,69 (m, 4H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 483 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
558*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (s, 3H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 4,46 (a, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,74 - 3,47 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 1,89 (m, 3H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 483 (M+ + H).
559*	N-butil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(2-hidroxietil)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 3,90 (a, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,72 (a, 2H), 3,33 (a, 2H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,86 - 1,73 (m, 3H), 1,58 (a, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 - 1,14 (m, 2H), 0,83 (a, 3H); MS (ESI) m/z 485 (M+ + H).
560*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(furan-2-ilmetil)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H, J = 1,8, 0,8 Hz), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,49 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 6,37 - 6,29 (m, 2H), 4,66 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,83 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 465 (M+ + H).
561*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-propilbifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,17 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,88 - 1,73 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,02 (t, 3H, J = 7,4 Hz); MS (ESI) m/z 427 (M+ + H).
562*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-propilbifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 5H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 6,44 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 4,69 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,83 - 1,82 (d, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475 (M+ + H).
563*	N-bencil-N-etil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 - 7,45 (m, 6H), 7,43 - 7,17 (m, 5H), 6,98 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 4,81 (a, 1H), 4,59 (a, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,55 - 3,53 (m, 1H), 3,29 (a, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 - 1,12 (m, 3H); MS (ESI) m/z 503 (M+ + H).
564*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 5,18 (a, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,73 - 3,55 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,26 - 2,03 (m, 5H), 1,96 - 1,74 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 507 (M+ + H).
565	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (s, 4H), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,07 (a, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,71 (a, 1H), 4,82 (dd, 1H, J = 7,4, 5,4 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,23 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,72 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 482 (M+ + H).
566*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 - 7,50 (m, 6H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 5,30 (t, 1H, 51,3 Hz), 4,04 - 3,61 (m, 6H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,43 - 2,18 (m, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 2,13 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
567*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 4,76 (a, 1H), 3,89 (a, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,53 (d, 2H, J = 3,8 Hz), 3,03 (a, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,80 (a, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,67 (m, 7H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 - 1,19 (m, 2H); MS (ESI) m/z 483 (M+ + H).
568*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 4,23 (a, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,76 (a, 1H), 3,48 - 3,15 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,07 - 1,74 (m, 6H), 1,71 - 1,38 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 469 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
569*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 3,94 (a, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,80 - 3,16 (a, 3H), 3,01 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,49 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,19 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,08 - 1,52 (m, 9H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 469 (M+ + H).
570*	(R)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,54 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 5,45 - 5,14 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,82 - 3,62 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,39 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
571*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 - 7,57 (m, 4H), 7,54 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 5,45 - 5,14 (m, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,82 - 3,61 (m, 5H), 3,00 (d, 5H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 8H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
594*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 7,54 (d, 4H, J = 8,6 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 560 (M+ + H).
598*	N-etil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-metilbifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,46 (m, 2H), 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,62 (s a, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,05 (m, 5H), 2,47 - 2,38 (m, 4H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 10H), 1,28 - 1,15 (m, 3H); MS (ESI) m/z 427 (M++ H).
599*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-isopropil-N-metilbifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,43 - 7,42 (m, 2H), 6,98 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,16 (s a, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,02 - 2,85 (m, 5H), 2,32 (s a, 2H), 2,20 (s a, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 8H), 1,19 (s, 6H); MS (ESI) m/z 441 (M+ + H).
600*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxiazetidín-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,54 (dd, 4H, J = 20,0, 8,0 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,71 (s a, 1H), 4,49 (s a, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 3,03 (s a, 2H), 2,49 (d, 2H, J = 21,4 Hz), 2,21 (s a, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 3H), 1,42 - 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 441 (M+ + H).
601*	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,58 (t, 4H, J = 11,5 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,03 (s a, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,83 (d, 3H, J = 10,0 Hz), 1,48 - 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 461 (M+ + H).
602*	N-t-butil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 1,81 (d, 3H, J = 11,5 Hz), 1,49 (s, 9H), 1,38 - 1,46 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 441 (M+ + H).
603*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-isopropilbifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 5,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,82 - 1,79 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (d, 6H, J = 6,5 Hz); MS (ESI) m/z 427 (M+ + H).
604*	N,N-dietil-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,57 (a, 2H), 3,32 (a, 2H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,31 - 1,07 (m, 6H); MS (ESI) m/z 441 (M+ + H).
605*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,71 (s, 2H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,81 (dd, 3H, J = 8,8, 2,8 Hz), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
606*	(S)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxipropan-2-il)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,34 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 2,99 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 11,8 Hz), 1,82 - 1,79 (m, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, J = 6,8 Hz); MS (ESI) m/z 443 (M+ + H).
607*	(R)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxibutan-2-il)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,39 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,14 - 4,16 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 2,99 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,86 - 1,58 (m, 5H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,04 (t, 3H, J = 6,0 Hz); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
608*	(R)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,36 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 4H), 2,99 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (t, 6H, J = 6,4 Hz); MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).
609*	(S)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 4H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,05 (t, 6H, J = 6,4 Hz); MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).
610*	N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,91 - 3,71 (m, 6H), 2,97 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,46 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,15 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 1,80 - 1,77 (m, 3H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 459 (M+ + H).
611*	N-(2,3-dihidroxipropil)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,27 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 3H), 3,68 - 3,53 (m, 4H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 1,82 - 1,80 (m, 3H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 459 (M+ + H).
613*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,81 - 3,17 (m, 4H), 3,00 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 1,96 (a, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,67 (a, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 469 (M+ + H).
619*	1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 - 7,50 (m, 6H), 6,95 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 4,64 (m, 1H), 3,82 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,46 (m, 4H), 2,99 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,96 (s a, 1H), 1,79 (d, 3H, J = 10,5 Hz), 1,38 - 1,33 (m, 8H); MS (ESI) m/z 497 (M+ + H).
622*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)tiatzolidin-3-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,52 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,65 (s a, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,02 (s a, 4H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 2,20 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
623*	(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,76 - 3,69 (m, 8H), 3,13 (s a, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,29 (s a, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 3H), 1,78 (s a, 1H), 1,58 - 1,56 (s a, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,05 - 1,01 (m, 2H), 0,82 - 0,81 (m, 2H); MS (ESI) m/z 522 (M+ + H).
624*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,87 - 3,85 (m, 6H), 3,28 (s a, 4H), 3,13 (s a, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,55 (s a, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 3H), 1,42 - 1,37 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
625*	1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,66 - 7,52 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,83 - 3,62 (m, 2H), 3,01 (d, 2H, J = 11,9 Hz), 2,47 (d, 2H, J = 24,0 Hz), 2,38 (m, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,82 (d, 3H, J = 12,0 Hz), 1,47 - 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 497 (M+ + H).
626*	4-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 1,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 3,83 - 3,49 (m, 8H), 3,01 (s a, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,83 (s a, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,42 - 1,37 (m, 8H); MS (ESI) m/z 554 (M+ + H).
627*	(4-bencilpiperazin-1-il)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 2,96 (s a, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 6H), 2,18 (s a, 2H), 1,82 (s a, 3H), 1,59 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 544 (M+ + H).
628*	1-(4-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperazin-1-il)etanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,83 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,63 (s a, 4H), 3,52 (s a, 4H), 2,98 (s a, 2H), 2,47 (d, 2H, J = 22,5 Hz), 2,19 - 2,12 (m, 5H), 1,80 (m, 3H), 1,39 - 1,33 (m, 8H); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).
629*	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 - 7,52 (m, 6H), 6,99 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 4,03 - 3,80 (m, 6H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,65 - 2,43 (m, 4H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,59 - 1,41 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475 (M+ + H).
645*	2-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilcarboxamido)acetato de metilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,68 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,29 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,00 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,83 - 1,81 (m, 3H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M+ + H).
646*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(oxetan-3-il)bifenil-4-carboxamida 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 5,06 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,64 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 11,5 Hz), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 441 (M+ + H).
647*	3-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,87 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,69 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).
648*	2-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilcarboxamido)-3-hidroxipropanoato de (R)-metilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 - 7,93 (m, 2H), 7,61 - 7,67 (m, 2H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 2H), 4,88 - 4,95 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,90 (m, 5H), 3,00 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 1,38 - 1,53 (m, 5H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M+ + H).
649*	2-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilcarboxamido)-3-hidroxipropanoato de (S)-metilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,94 - 4,89 (m, 1H), 4,11 - 4,10 (m, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 5H), 3,00 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 11,8 Hz), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M+ + H).
650*	4-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilcarboxamido)piperidin-1-carboxilato de etilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,02 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,27 - 4,10 (m, 5H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,01 - 2,98 (m, 4H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 10,3 Hz), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z 540 (M+ + H).

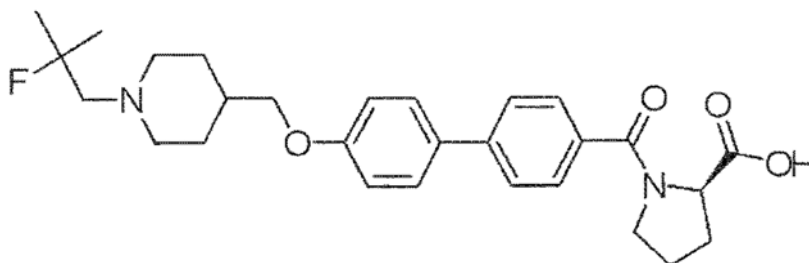
(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
651*	4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-pentilbifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,15 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 9H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (ESI) m/z 455 (M+ + H).
677*	1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de etilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 3H), 1,88 - 1,70 (m, 5H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 - 1,17 (m, 3H); MS (ESI) m/z 525 (M++ H).
678*	1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,53 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,65 - 4,48 (m, 1H), 4,18 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,04 - 3,19 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 5H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS (ESI) m/z 525 (M+ + H).
679*	1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 - 7,39 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,76 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,38 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 5H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 525 (M+ + H).
680*	(4-etilpiperazin-1-il)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 3,85 - 3,84 (m, 4H), 3,58 (s a, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 2,55 - 2,44 (m, 8H), 2,20 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 11,0 Hz), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,13 (t, 3H, J = 8,0 Hz); MS (ESI) m/z 482 (M+ + H).
681*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,85 - 3,84 (m, 4H), 3,58 (s a, 2H), 3,03 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 3,03 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,67 (m, 1H), 2,56 - 2,45 (m, 6H), 2,20 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (d, 6H, J = 6,4 Hz); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).
685*	(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,85 - 3,84 (m, 4H), 3,55 (s a, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 2,50 - 2,45 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 12,0 Hz), 1,47 - 1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 468 (M+ + H).
686*	(3,5-dimetilpiperazin-1-il)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,64 (s a, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,01 - 3,00 (m, 2H), 2,46 - 2,45 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 10,6 Hz), 1,48 - 1,35 (m, 8H), 1,26 - 1,04 (m, 6H); MS (ESI) m/z 482 (M+ + H).
687*	(2,6-dimetilmorfolino)(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,64 (s a, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 2,48 - 2,47 (m, 2H), 2,21 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,82 (d, 3H, J = 10,5 Hz), 1,47 - 1,12 (m, 14H); MS (ESI) m/z 483 (M+ + H).
790*	4-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperazin-2-ona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,28 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,16 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 468 (M+ + H).
791*	1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,74 (s, 4H), 2,89 - 3,03 (m, 3H), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,92 (s, 4H), 1,74 - 1,84 (m, 3H), 1,37 - 1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 478 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
830*	N-(3,4-dihidroxifenetil)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 3,80 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,59 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,52 - 2,37 (m, 2H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,78 (d, 3H, J = 10,8 Hz), 1,53 - 1,34 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 521 (M+ + H).
831	(R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 - 7,41 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,80 (s, 1H), 3,11 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 2,18 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,91 - 1,73 (m, 6H), 1,71 - 1,50 (m, 4H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
832	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 - 7,41 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,80 (s, 1H), 3,11 (t, 1H, J = 13,3 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 10,3 Hz), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 2,18 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,91 - 1,73 (m, 6H), 1,72 - 1,51 (m, 3H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).
874	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,85 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,02 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,60 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,20 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,06 - 1,87 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 4H), 1,62 (s, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).
879	(R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,01 - 4,10 (m, 1H), 3,86 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,63 - 3,39 (m, 2H), 2,65 - 2,40 (m, 3H), 2,29 - 2,11 (m, 3H), 1,98 - 1,79 (m, 5H), 1,76 - 1,58 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).

Ejemplo 24. Compuesto comparativo 620: ácido (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxílico

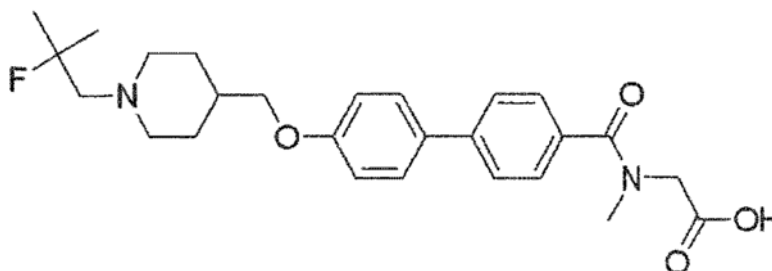


5

se disolvió 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo (compuesto comparativo 619, 53 mg, 0,11 mmol) en THF 1,5 ml, H₂O 0,5 ml y MeOH 0,5 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (25 mg, 0,53 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 1 N, seguido de adición de una cantidad en exceso de agua. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H, J = 10,2 Hz), 7,37 - 7,23 (m, 4H), 6,65 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 3,82 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,72 - 3,50 (m, 6H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 2,70 (s a, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,18 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,96 (s a, 1H), 1,79 (d, 3H, J = 10,5 Hz), 1,38 - 1,33 (m, 8H); MS (ESI) m/z 483 (M+ + H).

15

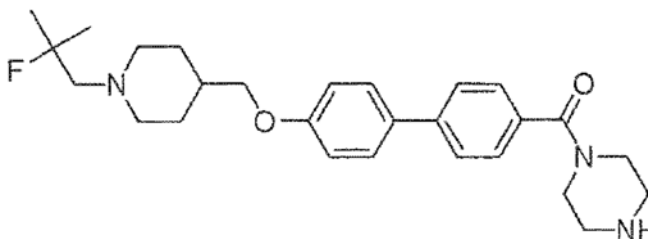
Ejemplo 25. Compuesto comparativo 621: ácido 2-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-metilbifenil-4-ilcarboxamido)acético



Se disolvieron ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (compuesto comparativo 548, 0,12 g, 0,31 mmol) y 2-(metilamino)acetato de metilo (29 mg, 0,28 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió EDC (0,12 g, 0,62 mmol) y HOBt (84 mg, 0,62 mmol). Finalmente, se le añadió DIPEA (0,27 ml, 1,56 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se añadió con EtOAc y se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 82 %). El producto obtenido (90 mg, 0,19 mmol) se disolvió en THF 1,5 ml, H₂O 0,5 ml y MeOH 0,5 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (40 mg, 0,96 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl 1 N. Se le añadió una cantidad en exceso de agua. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 18 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,42 (m, 6H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 2H), 3,80 - 3,79 (m, 2H), 2,83 (s a, 5H), 2,51 - 2,44 (m, 2H), 2,20 - 2,18 (m, 2H), 1,80 - 1,78 (m, 3H), 1,45 - 1,42 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 457 (M⁺ + H).

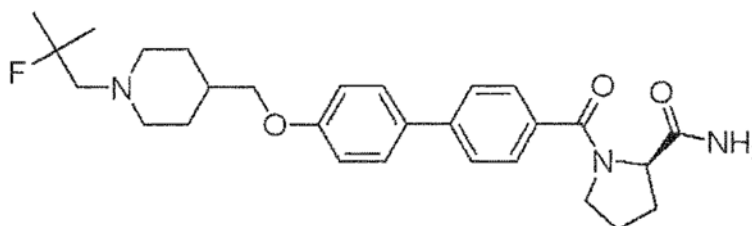
Ejemplo 26. Compuesto comparativo 630: 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(piperazin-1-il)metanona



se disolvió 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo (compuesto comparativo 626, 20 mg, 0,04 mmol) en MeOH. Se le añadió ácido trifluoroacético (8 µl, 0,11 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción obtenida se alcalinizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 31 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 3,79 (s a, 4H), 3,01 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 2,93 (s a, 4H), 2,50 - 2,44 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,49 - 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 454 (M⁺ + H).

Ejemplo 27. Compuesto 682: (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Se disolvieron ácido (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (compuesto comparativo 620, 40 mg, 0,084 mmol) y NH₄Cl (6 mg, 0,12 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió EDC (31 mg, 0,17 mmol) y HOBt (22 mg, 0,17 mmol). Finalmente, se le añadió DIPEA (72 µl, 0,42 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se añadió con EtOAc y se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión

reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 37 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 4H), 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,53 (s, 1H), 4,83 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 2,50 - 2,47 (m, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 4H), 1,88 - 1,81 (m, 5H), 1,42 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 482 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 682 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 6 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 5.

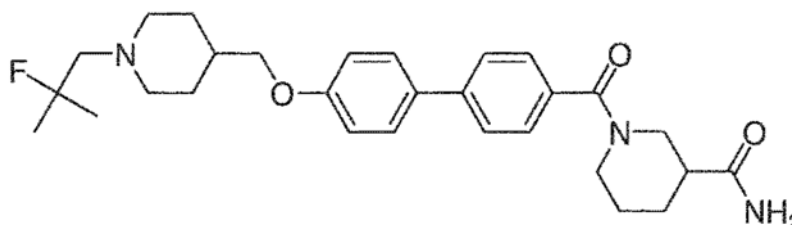
Tabla 5. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
683*	clorhidrato de dimetilamina	21
684*	metilamina	55

Tabla 6. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
683*	(R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,58 - 7,53 (m, 4H), 6,97 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,10 (c, 1H, J = 4,6 Hz), 3,86 - 3,63 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,83 - 2,61 (m, 2H), 2,28 - 1,84 (m, 9H), 1,42 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 510 (M+ + H).
684*	(R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (s, 3H), 7,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,10 (s a, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,80 - 4,79 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,01 (s a, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,83 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 2,52 - 2,44 (m, 2H), 2,20 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 2,07 - 2,05 (m, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 3H), 1,46 - 1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).

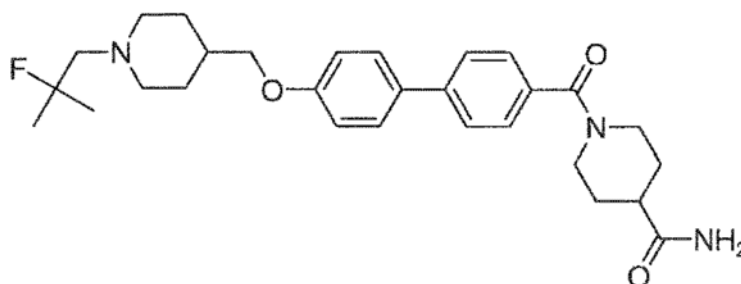
Ejemplo 28. Compuesto 755: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida



Etapas 1. Ácido 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxílico: se disolvió 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi) bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxilato de etilo (compuesto comparativo 677, 0,07 g, 0,14 mmol) en THF (1,5 ml). Se le vertió MeOH (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml). Se le añadió LiOH (0,3 g, 0,70 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,070 g, 100 %).

Etapas 2. Compuesto 755: ácido 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxílico (0,07 g, 0,14 mmol), EDC (0,05 g, 0,28 mmol), HOBT (0,05 g, 0,28 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,70 mmol) se disolvieron en DMF (21 ml) por completo. Finalmente, se le añadió NH₄Cl (0,02 g, 0,28 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (10 ml) con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g, cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,03 g, 51 %). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 - 6,67 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,69 - 3,80 (m, 1H), 3,49 - 3,63 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,57 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).

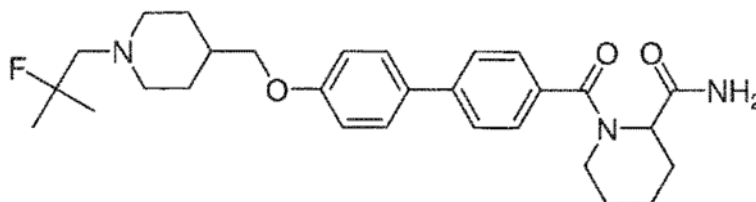
Ejemplo 29. Compuesto 756: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida



Etapas 1. Ácido 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxílico: se disolvió 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi) bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (compuesto comparativo 678, 0,09 g, 0,17 mmol) en THF (1,5 ml). Se le vertió MeOH (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml). Se le añadió LiOH (0,4 g, 0,87 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,087 g, 100 %).

Etapas 2. Compuesto 756: ácido 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,08 g, 0,17 mmol), EDC (0,06 g, 0,35 mmol), HOBT (0,05 g, 0,35 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,87 mmol) se disolvieron en DMF (21 ml) por completo. Finalmente, se le añadió NH₄Cl (0,02 g, 0,35 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (10 ml) con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g, cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,06 g, 70 %). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,82 (d, 2H, J = 15,6 Hz), 4,78 - 4,55 (m, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,11 - 2,83 (m, 2H), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,16 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,05 - 1,84 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 6H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M⁺ + H).

Ejemplo 30. Compuesto 757: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida

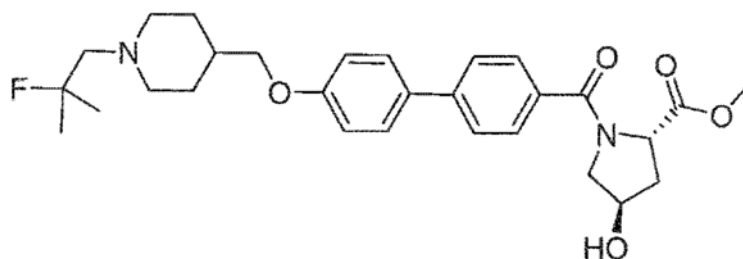


Etapas 1. Ácido 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxílico: se disolvió 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi) bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxilato de etilo (compuesto comparativo 679, 0,09 g, 0,16 mmol) en THF (1,5 ml). Se le vertió MeOH (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml). Se le añadió LiOH (0,3 g, 0,83 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,082 g, 100 %).

Etapas 2. Compuesto 757: ácido 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxílico (0,08 g, 0,17 mmol), EDC (0,06 g, 0,33 mmol), HOBT (0,05 g, 0,33 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,83 mmol) se disolvieron en DMF (21 ml) por completo. Finalmente, se le añadió NH₄Cl (0,02 g, 0,33 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (10 ml) con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g, cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,04 g, 46 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 - 7,40 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,54 (s, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,79 (s, 1H), 3,12 (t, 1H, J = 13,8 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,33 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 2,17 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,89 - 1,72 (m, 5H), 1,64 (s, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 496 (M⁺ + H).

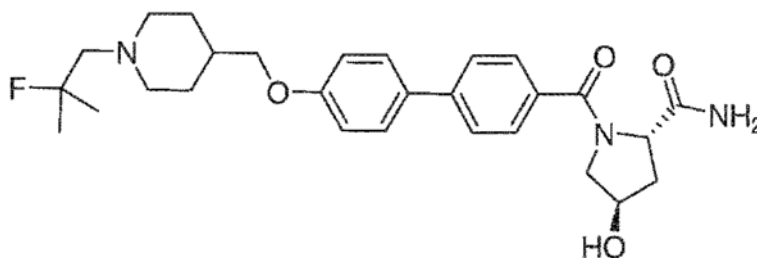
Ejemplo 31. Compuesto comparativo 932: 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



se disolvieron ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (compuesto comparativo 548; 300 mg, 0,78 mmol), clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (212 mg, 1,17 mmol), EDC (298 mg, 1,56 mmol), HOBt (210 mg, 1,56 mmol) y DIPEA (0,28 ml, 1,56 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 80 °C durante 12 horas, la mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; EtOAc/hexano = 5 % a 80 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (240 mg, 60 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 - 7,50 (m, 6H), 6,97 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 5H), 3,62 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,59 - 2,13 (m, 7H), 1,86 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,41 (m, 6H); MS (ESI) m/z 513 (M⁺⁺H).

Ejemplo 32. Compuesto 934: (2S,4R)-1-(4'-((10-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida

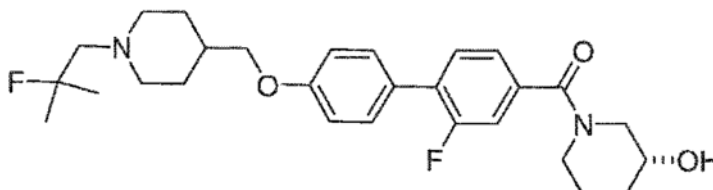


Etapas 1. Ácido (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico: se disolvieron 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (compuesto comparativo 932; 400 mg, 0,78 mmol) y LiOH·H₂O (65 mg, 1,56 mmol) en THF (10 ml)/H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El concentrado obtenido se añadió con solución acuosa 1 M de HCl y se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

Etapas 2. Compuesto 934: se disolvieron ácido (2S,4R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (400 mg, 0,80 mmol), cloruro de amonio (64 mg, 1,20 mmol), EDC (231 mg, 1,20 mmol), HOBt (163 mg, 1,20 mmol) y DIPEA (21 mg, 1,61 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua (10 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (100 mg, 25 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃ + MeOD) δ 7,58 - 7,46 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,07 (a, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,49 - 2,11 (m, 6H), 1,76 (m, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 8H); MS (ESI) m/z 498 (M⁺ + H).

Ejemplo 33. Compuesto comparativo 749: (R)-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapas 1. 2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto 498; 180 mg, 0,52 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (124 mg, 0,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,05 mmol) y CS₂CO₃ (341 mg, 1,05 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró

a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (114 mg, 52 %).

Etapa 2. Ácido 2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (114 mg, 0,27 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió LiOH·H₂O (57 mg, 1,36 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 81 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 749: se disolvieron ácido 2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (45 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (13 mg, 0,13 mmol), BOP (94 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (30 µl, 0,21 mmol) en DMF (1 ml). A 60 °C, la reacción se realizó durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (18 mg, 33 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 3,96 (s a, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,68 - 3,39 (m, 3H), 3,04 - 3,02 (m, 2H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 2,20 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 4H), 1,69 (s a, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 749 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 8 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 7.

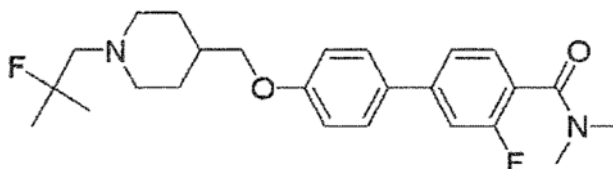
Tabla 7.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
750	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	28

Tabla 8.

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
750	(S)-1-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida MS (ESI) m/z 500 (M ⁺ + H).

Ejemplo 34. Compuesto comparativo 638: 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida



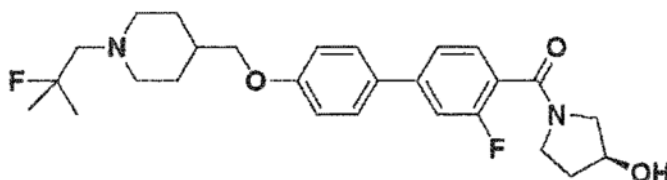
Etapa 1. 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto 498; 450 mg, 1,31 mmol) y ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (305 mg, 1,44 mmol) en dioxano 6 ml. Se le añadió agua 2 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (43 mg, 0,07 mmol) y CS₂CO₃ (851 mg, 2,61 mmol). La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 62 %).

Etapa 2. Ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (350 mg, 0,84 mmol) en THF 2 ml. Se le añadió MeOH 1 ml y H₂O 0,5 ml. Se le añadió LiOH (70 mg, 1,68 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 5 horas. Después de acidificar con HCl 1 N, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 88 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 638: se disolvieron ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), clorhidrato de dimetilamina (9 mg, 0,11 mmol) y PyBOP (58 mg, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ 1 ml. Se le añadió DIPEA (19 mg, 0,15 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 47 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,15 (m, 3H), 2,99 (m, 5H), 2,52 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,44 (m, 5H), 1,27 (m, 3H); MS (ESI) m/z 431 (M⁺ + H).

- 5 Ejemplo 35. Compuesto comparativo 640: (S)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



- 10 ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), (S)-3-pirrolidinol (10 mg, 0,11 mmol) y PyBOP (58 mg, 0,11 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ 1 ml, seguido de agitación durante 10 minutos. Se le añadió DIPEA (19 mg, 0,15 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar un sólido y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 51 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,57 (m, 0,5H), 4,44 (m, 0,5H), 3,83 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,78 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,40 (m, 5H), 1,25 (s, 3H); MS (ESI) m/z 473 (M⁺ + H).
- 20

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 638 descrito anteriormente (Etapas 3), los compuestos de la tabla 10 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 9.

25 Tabla 9. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
639*	clorhidrato de dimetilamina	44
641*	(R)-prolinol	55
642*	3-hidroxipiperidina	38
643*	2-amino-2-metil-1-propanol	53
644	L-prolinamida	45
700*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	46
701*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	30
702*	(R)-pirrolidin-3-ol	45
703*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	41
792	clorhidrato de piperidin-4-carboxamida	39
793*	3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	29
872	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	63
875	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	65
880	clorhidrato de (R)-piperidin-3-carboxamida	63
1097*	clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo	49
1098*	clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonitrilo	49

Tabla 10. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
639*	N,N-dietil-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,61 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,45 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (t, 4H, J = 7,1 Hz), 1,12 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (ESI) m/z 459 (M ⁺ + H).

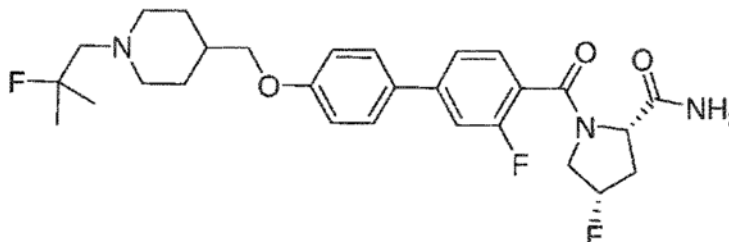
(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
641*	(R)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 9,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,40 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,01 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,76 (m, 6H), 1,46 (m, 5H), 1,40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
642*	(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (dd, 2H, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,38 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,01 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,49 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,43 (m, 5H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
643*	3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)bifenil-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 6,9, 1,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 13,9, 1,6 Hz), 6,99 (dd, 2H, J = 6,9, 1,9 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,73 (s, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,18 (td, 2H, J = 11,7, 1,7 Hz), 1,80 (m, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475 (M ⁺ + H).
644	(S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,46 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,53 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,10 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,26 (m, 5H), 1,20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 450 (M ⁺ + H).
700*	(R)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
701*	(S)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
702*	(R)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona MS (ESI) m/z 473 (M ⁺ + H).
703*	(S)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 4,41 - 4,12 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,78 - 2,73 (m, 2H), 2,50 - 2,38 (m, 1H), 2,23 - 2,19 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
792	1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,50 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,71 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,41 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,80 (m, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M ⁺ + H).
793*	(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(811)-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (m, 4H), 7,33 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,22 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,87 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 2,50 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,40 (m, 5H), 1,19 (s, 3H).
872	(R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 - 7,55 (m, 4H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,22 (t, 1H, J = 12,5 Hz), 3,02 (d, 2H, J = 9,8 Hz), 2,55 - 2,35 (m, 3H), 2,20 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,88 - 1,70 (m, 6H), 1,64 (d, 3H, J = 12,5 Hz), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
875	(S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 - 7,37 (m, 4H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 3,22 (t, 1H, J = 13,2 Hz), 3,02 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,50 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,42 - 2,35 (m, 1H), 2,20 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 1,88 - 1,71 (m, 6H), 1,70 - 1,54 (m, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M ⁺ + H).
880	(R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 3,5 Hz), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,28 - 2,04 (m, 3H), 1,97 - 1,77 (m, 5H), 1,74 - 1,60 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M ⁺ + H).
1097*	(2S,4S)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,45 (m, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,45 - 5,32 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 4H), 3,16 - 3,01 (m, 3H), 2,82 - 2,42 (m, 6H), 1,98 - 1,80 (m, 4H), 1,47 - 1,29 (m, 6H); MS (ESI) m/z 500,2 (M ⁺ + H).
1098*	(2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,04 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,58 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,58 - 2,47 (m, 4H), 2,38 (s, 2H), 1,87 - 1,85 (m, 3H), 1,49 - 1,27 (m, 9H); MS (ESI) m/z 498,2 (M ⁺ + H).

Ejemplo 36. Compuesto 1099: (2S,4S)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



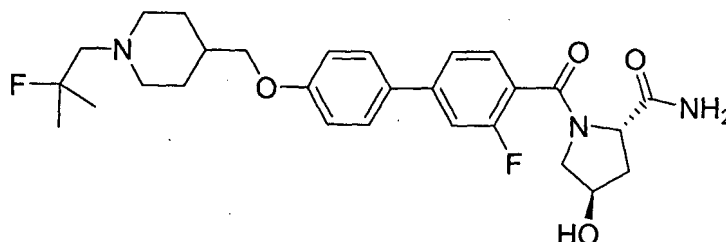
Etapas 1. 4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo: ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (150 mg, 0,37 mmol), 4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (55 mg, 0,37 mmol), EDC (107 mg, 0,56 mmol), HOBt (75 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 50 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,12 g, 61 %).

Etapas 2. Ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxílico: 4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo (120 mg, 0,23 mmol) y LiOH·H₂O (19 mg, 0,45 mmol) se disolvieron en THF (10 ml) / H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

Etapas 3. Compuesto 1099: ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,39 mmol), cloruro de amonio (31 mg, 0,58 mmol), EDC (111 mg, 0,58 mmol), HOBt (78 mg, 0,58 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,77 mmol) se disolvieron en DMF (6 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 90 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo claro (30 mg, 15 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,28 (m, 5H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,68 (s, 0,78H), 6,35 (s, 0,16H), 5,70 (m, 1H), 5,33 - 5,20 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,18 - 2,89 (m, 3H), 2,58 - 2,18 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,43 - 1,27 (m, 8H); MS (ESI) m/z 518,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 37. Compuesto 1100: (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



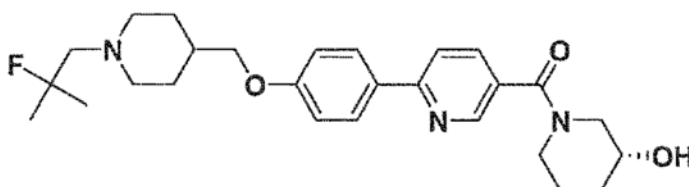
Etapa 1. 1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo: ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (45 mg, 0,25 mmol), EDC (71 mg, 0,37 mmol), HOBt (50 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,50 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; acetato de etilo/hexano = 10 % a 80 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (70 mg, 53 %).

Etapa 2. Ácido (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico: 1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (70 mg, 0,13 mmol) y LiOH·H₂O (11 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en THF (6 ml)/H₂O (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

Etapa 3. Compuesto 1100: ácido (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol), cloruro de amonio (16 mg, 0,29 mmol), EDC (56 mg, 0,29 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (0,07 ml, 0,39 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo claro (15 mg, 15 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃+MeOD) δ 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,79 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 4H), 1,47 - 1,38 (m, 6H), 1,37 - 1,21 (m, 4H); MS (ESI) m/z 516,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 38. Compuesto comparativo 758: (R)-(6-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)piridin-3-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



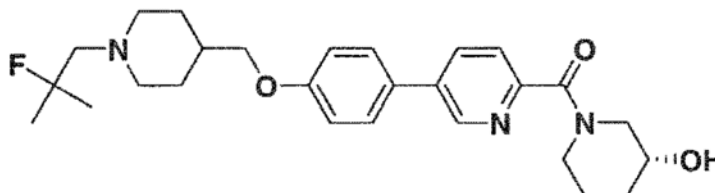
Etapa 1. 6-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)nicotinato de metilo: se disolvió 6-bromonicotinato de metilo (0,07 g, 46 %) en 1,4-dioxano 2 ml y H₂O 1 ml. Se le añadió ácido 4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenilborónico (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 617; 0,1 g, 0,32 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,01 g, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (0,21 g, 0,65 mmol). La mezcla se agitó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, EtOAc al 0-20 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,06 g, 46 %).

Etapa 2. Ácido 6-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)nicotínico: 6-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)nicotinato de metilo (0,06 g, 0,15 mmol) se disolvió en THF 10 ml, H₂O 3 ml y MeOH 3 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (0,03 g, 0,75 mmol), seguido de aumento de la temperatura lentamente. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se le añadió HCl para acidificar a pH 5. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,03 g, 55 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 758: ácido 6-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)nicotínico (0,03 g, 0,08 mmol) y (R)-piperidin-3-ol (0,02 g, 0,15 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadieron DIPEA (0,05 g, 0,38 mmol), EDCI (0,03 g, 0,15 mmol) y HOBt (0,02 g, 0,15 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,02 g, 61 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,99 - 3,57 (m, 7H), 3,00 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,19 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,05 - 1,67 (m, 7H), 1,55 - 1,35 (m, 8H).

- 5 Ejemplo 39. Compuesto comparativo 759: (R)-5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)piridin-2-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



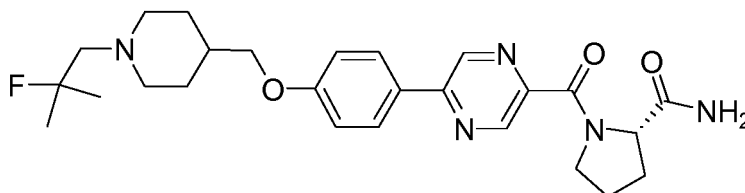
10 Etapa 1. 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo: se disolvió 5-bromopicolinato de metilo (0,10 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano 2 ml y H₂O 1 ml. Se le añadieron ácido 4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenilborónico (etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 617, 0,13 g, 0,42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,01 g, 0,02 mmol) y CS₂CO₃ (0,27 g, 0,84 mmol). La mezcla se agitó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, EtOAc al 0-20 %/Hex) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,03 g, 18 %).

15 Etapa 2. Ácido 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico: se disolvió 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo (0,03 g, 0,08 mmol) en THF 10 ml, H₂O 3 ml, MeOH 3 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (0,02 g, 0,38 mmol), seguido de incremento de la temperatura lentamente y después se sometió a reflujo con agitación durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, 97 %).

20 Etapa 3. Compuesto comparativo 759: se disolvieron ácido 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico (0,03 g, 0,07 mmol) y (R)-piperidin-3-ol (0,01 g, 0,08 mmol) en DMF. Se le añadió DIPEA (0,05 g, 0,36 mmol), EDCI (0,03 g, 0,15 mmol) y HOBt (0,02 g, 0,15 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO de 12 g, Me-OH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,01 g, 38 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 5,84 (s, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,86 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,27 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 3,01 - 2,91 (m, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,21 - 1,98 (m, 4H), 1,82 - 1,48 (m, 5H), 1,46 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 470 (M⁺ + H).

- 30 Ejemplo 40. Compuesto comparativo 1038: (S)-1-(5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida



40 Etapa 1. 5-(4-hidroximetil)pirazin-2-carboxilato de metilo: 5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,30 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (381 mg, 2,77 mmol), 5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo, Pd(dppf)Cl₂ (188 mg, 0,23 mmol) y CS₂CO₃ (1,50 g, 4,61 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (210 mg, 40 %).

45 Etapa 2. 5-(4-((1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: 5-(4-hidroximetil)pirazin-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,65 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). A temperatura ambiente, se le añadió K₂CO₃ (318 mg, 0,98 mmol). Después de 5 minutos, se le añadió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (229 mg, 0,78 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más

proceso de purificación. (170 mg, 61 %).

Etapa 3. clorhidrato de 5-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se disolvió 5-(4-((1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (170 mg, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). A temperatura ambiente, se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,99 ml, 7,95 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 98 %).

Etapa 4. 5-(4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: clorhidrato de 5-(4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (142 mg, 0,39 mmol), 2,2-dimetiloxirano (352 μl , 0,28 mmol) y K_2CO_3 (27 mg, 0,19 mmol) se disolvieron en etanol (10 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (117 mg, 100 %).

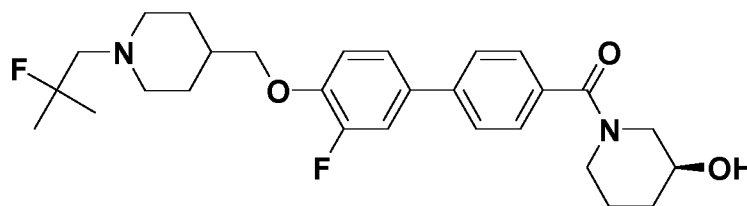
Etapa 5. 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se disolvió 5-(4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (117 mg, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). A temperatura ambiente, se le añadió DAST (39 μl , 0,29 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (100 mg, 85 %).

Etapa 6. Ácido 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxílico: se disolvió 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,24 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (52 mg, 1,24 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 78 %).

Etapa 7. Compuesto comparativo 1038: ácido 5-(4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxílico (35 mg, 0,09 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (21 mg, 0,18 mmol), EDC (35 mg, 0,18 mmol), HOBT (24 mg, 0,18 mmol) y DIPEA (32 μl , 0,18 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante a día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/ CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 44 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,25 - 9,15 (m, 1H), 8,93 - 8,87 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 5,48 (s a, 1H), 5,04 - 4,85 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,04 (s a, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 3H), 2,39 - 2,20 (m, 3H), 2,18 - 1,97 (m, 3H), 1,83 (s a, 3H), 1,61 - 1,22 (m, 8H); MS (ESI) m/z 484 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 41. Compuesto comparativo 725: (S)-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapa 1. 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 431; 4,50 g, 15,34 mmol) en DMF. K_2CO_3 (4,24 g, 30,67 mmol) y se le añadió 2-fluoro-4-bromofenol (1,85 ml, 16,87 mmol) lentamente, seguido de aumento de la temperatura y agitación a 60 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera tres veces, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 4 g de ISCO, EtOAc al 0-20 %/Hex) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,10 g, 86 %).

Etapa 2. clorhidrato de 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidina: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (5,60 g, 14,42 mmol) en MeOH. Y se le añadió HCl 1,25 M en MeOH (57,69 ml, 72,12 mmol). Después de eliminar el disolvente por completo mediante destilación, el residuo se lavó con éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,1 g, 99 %).

Etapa 3. 1-(4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidina (2,30 g, 7,98 mmol) en EtOH 50 ml y H_2O 50 ml. Y se le añadió 1,2-epoxi-2-metilpropano (5,76 g, 79,82 mmol) y K_2CO_3 (5,52 g, 39,91 mmol) lentamente. La mezcla se agitó en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se le añadió una cantidad en exceso de H_2O y después se le añadió un poco de MeOH. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 86 %).

Etapa 4. 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina: se disolvió 1-(4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (4,88 g, 13,55 mmol) en CH_2Cl_2 . A 0 °C, Se le añadió DAST (1,97 ml, 14,90 mmol) lentamente, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó

con solución acuosa saturada de NaHCO_3 a pH 7 y después se lavó con solución acuosa saturada de salmuera tres veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 40 g de ISCO, EtOAc al 0~40 %/Hex) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,3 g, 67 %).

Etapa 5. 3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (0,62 g, 1,71 mmol) en 1,4-dioxano 12 ml y H_2O 3 ml. Y después, se le añadió ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,31 g, 1,71 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,056 g, 0,086 mmol) y CS_2CO_3 (1,12 g, 3,42 mmol), seguido de aumento de la temperatura lentamente y agitación a 120 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se le añadió MeOH. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,23 g, 32 %).

Etapa 6. Ácido 3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,32 g, 0,77 mmol) en THF 10 ml, H_2O 3 ml y MeOH 3 ml. Se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,26 g, 6,13 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera tres veces, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 39 %).

Etapa 7. Compuesto comparativo 725: se disolvieron ácido 3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,10 mmol) y (S)-piperidin-3-ol (0,02 g, 0,20 mmol) en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,06 g, 0,50 mmol), EDCI (0,04 g, 0,20 mmol) y HOBt (0,03 g, 0,20 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadió una cantidad en exceso de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y después se disolvió en CH_2Cl_2 . La solución se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 40 g de ISCO, MeOH al 0-20 %/ CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,032 g, 68 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (m, 4H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,89 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,44 - 2,98 (m, 6H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 - 1,65 (m, 9H), 1,38 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 487 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 725 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 12 se sintetizaron usando ácido 3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 11.

Tabla 11. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
726*	(R)-piperidin-3-ol	85
727*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	3
728*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	27
729*	(R)-pirrolidin-3-ol	28
799	piperidin-4-carboxamida	47
806	(R)-piperidin-2-carboxamida	47
807	(S)-piperidin-2-carboxamida	16

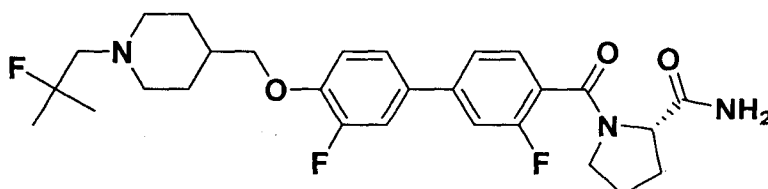
Tabla 12. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
726*	(R)-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,89 - 3,44 (m, 6H), 2,98 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,91 - 1,38 (m, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 487 ($\text{M}^+ + \text{H}$)
727*	(R)-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 - 7,19 (m, 5H), 7,01 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,98 (s, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 3H), 3,01 - 2,48 (m, 4H), 2,19 - 1,60 (m, 9H), 1,40 - 1,34 (m, 8H); MS (ESI) m/z 487 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
728*	(S)-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (s a, 4H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,98 (s a, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 3H), 3,01 - 2,48 (m, 4H), 2,19 - 1,60 (m, 9H), 1,40 - 1,34 (m, 8H); MS (ESI) m/z 487 (M+ + H).
729*	(R)-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,60 (s, 0,5H), 4,47 (s, 0,5H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,68 - 3,45 (m, 2H), 3,00 (s a, 2H), 2,47 - 1,85 (m, 7H), 1,44 - 0,83 (m, 8H); MS (ESI) m/z 473 (M+ + H).
799	1-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 5,58 (d, 2H, J = 12,9 Hz), 3,91 - 3,90 (m, 4H), 3,01 - 2,98 (m, 4H), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,19 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,85 - 1,82 (m, 7H), 1,47 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).
806	(R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (dd, 4H, J = 28,0, 7,2 Hz), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,53 (s a, 1H), 5,70 (s a, 1H), 5,29 (s a, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,79 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 3,14 (t, 1H, J = 12,6 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,18 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,88 - 1,53 (m, 8H), 1,49 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).
807	(S)-1-(3'-fluoro-4'-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 - 7,50 (m, 4H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,49 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 5,29 (s a, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 3,80 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 12,2 Hz), 3,00 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,35 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,89 - 1,44 (m, 8H), 1,41 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).

Ejemplo 42. Compuesto 730: (S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil) piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 725; 0,6 g, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano 12 ml y H₂O 3 ml. Se le añadió ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico, Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,08 mmol) y CS₂CO₃ (1,07 g, 3,13 mmol), seguido de aumento de la temperatura, lentamente y agitación a 120 °C durante horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se le añadió MeOH. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,5 g, 69 %).

Etapas 2. Ácido 3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,15 mmol) en THF 10 ml, H₂O 3 ml y MeOH 3 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (0,24 g, 5,74 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,37 g, 77 %).

Etapas 3. Compuesto 730: se disolvieron ácido 3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,10 mmol) y (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,02 g, 0,19 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió DIPEA (0,08 ml, 0,47 mmol), EDCI (0,04 g, 0,19 mmol) y HOBt (0,03 g, 0,19 mmol) lentamente, seguido de

agitación a 60 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadió una cantidad en exceso de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,04 g, 75 %).

5 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 - 7,21 (m, 5H), 7,00 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,89 (s a, 1H), 5,41 (s a, 1H), 4,81 - 4,80 (m, 1H), 3,91 (s a, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,13 - 2,43 (m, 4H), 2,21 - 1,86 (m, 3H), 1,71 - 1,23 (m, 10H); MS (ESI) m/z 518 (M⁺ + H).

10 De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 730 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 14 se sintetizaron usando ácido 3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 13.

Tabla 13. (* marca el compuesto comparativo)

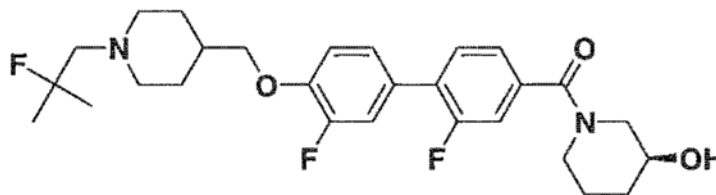
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
731*	(S)-piperidin-3-ol	48
732*	(S)-pirrolidin-3-ol	22
733*	(R)-pirrolidin-3-ol	28
734*	(R)-piperidin-3-ol	65
800	piperidin-4-carboxamida	53
816	(R)-piperidin-2-carboxamida	51
817	(S)-piperidin-2-carboxamida	42

Tabla 14. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
731*	(S)-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43 - 7,02 (m, 5H), 6,99 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 3,89 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,56 - 3,08 (m, 4H), 3,06 (s a, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,28 - 1,54 (m, 9H), 1,38 - 0,86 (m, 8H); MS (ESI) m/z 505 (M ⁺ + H).
732*	(S)-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,10 (m, 4H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 4,6 Hz), 3,85 - 3,33 (m, 4H), 3,02 (s a, 2H), 2,49 (d, 2H, J = 16,1 Hz), 2,30 - 1,84 (m, 7H), 1,66 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 491 (M ⁺ + H).
733*	(R)-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 4,62 (s, 0,5H), 4,49 (s, 0,5H), 3,92 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 3,85 - 3,03 (m, 4H), 3,03 (s a, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,31 - 1,84 (m, 7H), 1,69 - 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 491 (M ⁺ + H).
734*	(R)-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,41 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 7,34 - 7,20 (m, 4H), 7,00 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 4,6 Hz), 3,56 - 3,08 (m, 4H), 2,98 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 1,98 - 1,59 (m, 7H), 1,43 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 505 (M ⁺ + H).
800	1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,27 (m, 5H), 7,07 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 5,70 (s a, 2H), 4,78 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,95 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,75 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,16 - 2,95 (m, 4H), 2,51 - 2,46 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,06 - 1,59 (m, 7H), 1,48 - 0,92 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M ⁺ + H).
816	(R)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,42 - 7,25 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,32 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 3,22 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 2,99 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,15 - 1,39 (m, 8H), 1,34 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M ⁺ + H).
817	(S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 6,31 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,45 (s a, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 3,21 (s a, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,19 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 2,05 - 1,45 (m, 8H), 1,40 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M ⁺ + H).

Ejemplo 43. Compuesto comparativo 735: (S)-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-

il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapa 1. 2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 725; 0,60 g, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano 12 ml y H₂O 3 ml. Se le añadió ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,33 g, 1,66 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,05 g, 0,08 mmol) y CS₂CO₃ (1,07 g, 3,31 mmol). La mezcla se agitó en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se le añadió MeOH. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,35 g, 49 %).

Etapa 2. Ácido 2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,35 g, 0,80 mmol) en THF 10 ml, H₂O 3 ml y MeOH 3 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (0,17 g, 4,02 mmol), seguido de incremento de la temperatura lentamente y después se sometió a reflujo con agitación durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,33 g, 97 %).

Etapa 3. Compuesto 735: se disolvieron ácido 2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,10 mmol) y (S)-piperidin-3-ol (0,02 g, 0,19 mmol) en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,08 ml, 0,48 mmol), EDCI (0,04 g, 0,19 mmol) y HOBT (0,03 g, 0,19 mmol) lentamente, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadió una cantidad en exceso de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y se disolvió en CH₂Cl₂. La solución se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 40 g de ISCO, MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,02 g, 42 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,29 - 7,21 (m, 4H), 6,99 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 4,6 Hz), 3,78 - 3,27 (m, 4H), 2,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 2,45 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,16 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 1,91 - 1,65 (m, 7H), 1,45 ~ 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 505 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 735 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 16 se sintetizaron usando ácido 2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 15.

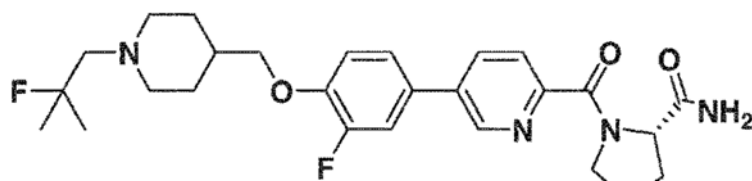
Tabla 15. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
736*	(R)-pirrolidin-3-ol	43
737*	(S)-pirrolidin-3-ol	21
751*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	10
752*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	6
753	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	71
754*	(R)-piperidin-3-ol	31
818	piperidin-4-carboxamida	41
819	(R)-piperidin-2-carboxamida	43
820	(S)-piperidin-2-carboxamida	40

Tabla 16. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
736*	(R)-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 - 7,22 (m, 5H), 6,99 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,57 (s a, 0,5H), 4,46 (s a, 0,5H), 3,88 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,80 - 3,45 (m, 4H), 2,98 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,46 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 11,3 Hz), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,80 (m, 3H), 1,43 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 491 (M+ + H).
737*	(S)-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 - 7,22 (m, 5H), 6,99 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 4,52 (d, 1H, J = 46,7 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,82 - 3,45 (m, 4H), 2,98 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,44 (d, 2H, J = 22,3 Hz), 2,17 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,11 - 1,80 (m, 5H), 1,42 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 491 (M+ + H).
751*	(R)-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 - 7,22 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 3,93 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,86 - 3,42 (m, 4H), 3,01 (s a, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,22 - 1,42 (m, 9H), 1,36 - 1,15 (m, 8H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
752*	(S)-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 - 7,27 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,73 (s a, 1H), 4,43 - 4,41 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,85 - 3,50 (m, 4H), 3,02 - 2,71 (m, 2H), 2,52 - 2,46 (d, 2H), 2,22 - 1,41 (m, 11H), 1,36 - 1,13 (m, 6H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
753	(S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 - 7,25 (m, 5H), 7,02 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,96 (s a, 1H), 5,81 (s a, 1H), 4,76 - 4,75 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,21 - 1,81 (m, 9H), 1,44 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 518 (M+ + H).
754*	(R)-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 7,02 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 3,91 - 3,35 (m, 7H), 3,00 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,18 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,93 - 1,41 (m, 7H), 1,39 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
818	1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,00 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 7,32 - 7,19 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 5,59 (s a, 2H), 4,73 (s a, 1H), 3,92 - 3,90 (m, 3H), 3,00 - 2,97 (m, 4H), 2,49 - 2,42 (m, 3H), 2,18 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,88 - 1,81 (m, 7H), 1,47 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
819	(R)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,45 (s a, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,27 (s a, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,16 - 3,18 (m, 1H), 3,01 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,05 - 1,40 (m, 8H), 1,34 - 1,24 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
820	(S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) 67,47 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 - 7,25 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,41 (s a, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,26 (s a, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,78 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,17 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 2,05 - 1,43 (m, 8H), 1,40 - 1,24 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).

Ejemplo 44. Compuesto 782: (S)-1-(5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 725; 1,0 g, 2,76 mmol) en 1,4-dioxano 8 ml y H₂O 2 ml. Se le añadió ácido 6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilborónico (0,50 g, 2,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,22 g, 0,28 mmol) y Cs₂CO₃ (1,80 g, 5,52 mmol). La mezcla se agitó en un microondas a 110 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se le añadió MeOH. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (0,1 g, 9 %).

Etapa 2. Ácido 5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico: se disolvió 5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo (0,12 g, 0,29 mmol) en THF 10 ml, H₂O 3 ml y MeOH 3 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (0,06 g, 1,43 mmol), seguido de incremento de la temperatura lentamente y después se sometió a reflujo con agitación durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 mediante la adición de HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (0,08 g, 69 %).

Etapa 3. Compuesto 782: se disolvió ácido 5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico (0,03 g, 0,07 mmol) y (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,02 g, 0,15 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió DIPEA (0,05 g, 0,37 mmol), EDCI (0,03 g, 0,15 mmol) y HOBT (0,02 g, 0,15 mmol) lentamente, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadió una cantidad en exceso de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y se disolvió otra vez en CH₂Cl₂. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 40 g de ISCO, 0 - 20 % MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,01 g, 38 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s a, 1H), 8,14 - 7,93 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,07 - 7,05 (m, 1H), 5,50 (s a, 1H), 5,16 - 4,82 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 5H), 3,02 (d, 2H, J = 12,5 Hz), 2,50 - 1,78 (m, 11H), 1,47 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 501 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 782 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 18 se sintetizaron usando ácido 5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico y el reactivo de la tabla 17.

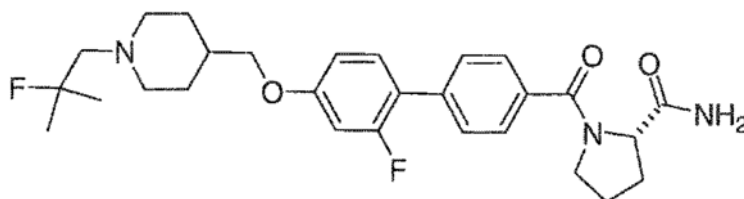
Tabla 17. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
783*	(R)-piperidin-3-ol	44

Tabla 18. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
783*	(R)-(5-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)piridin-2-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 5,69 (s, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,29 - 2,92 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,26 - 1,56 (m, 9H), 1,46 - 1,35 (m, 8H); MS (ESI) m/z 488 (M ⁺ + H).

Ejemplo 45. Compuesto 706: (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 704; 500 mg, 1,38 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil) fenilborónico (298 mg, 1,57 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0,07 mmol) y Cs₂CO₃ (341 mg, 1,05 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se

calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 36 %).

Etapa 2. Ácido 2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (210 mg, 0,50 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH-H₂O (106 mg, 2,52 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 98 %).

Etapa 3. Compuesto 706: ácido 2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (17 mg, 0,15 mmol), Bop (110 mg, 0,248 mmol) y Et₃N (34 µl, 0,25 mmol) se disolvieron en DMF. La reacción se realizó a 60 °C durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₃Cl₃/MeOH = 10/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (23 mg, 37 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,53 (m, 4H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,85 - 4,82 (m, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,01 (s a, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 4H), 1,42 - 1,37 (m, 8H), 1,29 - 1,21 (m, 2H); MS (ESI) m/z 500 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 706 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 20 se sintetizaron usando ácido 2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 19.

Tabla 19. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
707*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	21
708*	(R)-pirrolidin-3-ol	22
709*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	34
738*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	29
739*	(S)-pirrolidin-3-ol	35
740*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	29
801	piperidin-4-carboxamida	62
873	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	77
876	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	64
881	clorhidrato de (R)-piperidin-3-carboxamida	80

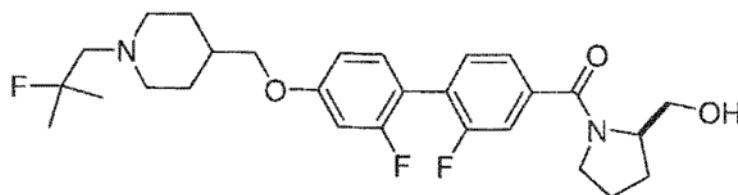
Tabla 20. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
707*	(R)-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,53 (m, 4H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 5,00 (s a, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,84 - 3,61 (m, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,04 - 3,02 (m, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 3H), 1,91 - 1,60 (m, 6H), 1,42 - 1,27 (m, 8H); MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
708*	(R)-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 4H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,49 (m, 1H), 3,03 (s a, 1H), 2,57 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,73 (m, 3H), 1,55 - 1,44 (m, 6H), 1,33 (s, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 1H); MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
709*	(R)-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).
738*	(S)-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 - 7,52 (m, 4H), 7,49 - 7,32 (m, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 3,99 (s a, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,51 (s a, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 2,20 (s a, 2H), 2,05 - 2,03 (m, 2H), 1,97 - 1,67 (m, 4H), 1,55 (s a, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 8H), 1,26 - 1,20 (m, 1H); MS (ESI) m/z 487 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
739*	(S)-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,34 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 4H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,69 - 3,49 (m, 1H), 3,03 (s a, 2H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,18 (m, 2H), 2,15 - 2,13 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,71 (m, 3H), 1,57 - 1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); MS (ESI) m/z 473 (M+ + H).
740*	(S)-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 - 7,55 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,77 6,69 (m, 2H), 4,97 - 4,95 (m, 1H), 4,46 - 4,44 (m, 1H), 3,87 - 3,75 (m, 4H), 3,65 - 3,46 (m, 3H), 2,24 - 2,22 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,70 - 1,32 (m, 10H), 1,29 - 1,26 (m, 3H); MS (ESI) m/z 487 (M+ + H).
801	1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 5,73 (d, 2H, J = 19,0 Hz), 4,73 (s a, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,04 - 3,01 (m, 4H), 2,51 - 2,46 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,84 - 1,48 (m, 7H), 1,44 - 0,89 (m, 8H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).
873	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 - 7,43 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,82 - 6,67 (m, 2H), 3,83 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 13,3 Hz), 3,01 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,50 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,93 - 1,74 (m, 6H), 1,72 - 1,52 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).
876	(S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 - 7,43 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 6,82 - 6,67 (m, 2H), 3,83 (d, 3H, J = 5,8 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 12,8 Hz), 3,01 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,50 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,95 - 1,73 (m, 6H), 1,73 - 1,52 (m, 3H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).
881	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,81 - 6,67 (m, 2H), 3,84 (d, 3H, J = 5,8 Hz), 3,57 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,66 - 2,40 (m, 3H), 2,21 (s, 2H), 1,99 - 1,47 (m, 10H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 514 (M+ + H).

Ejemplo 46. Compuesto comparativo 704: (2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapas 1. 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 431; 6,0 g, 20,45 mmol) en DMF (60 ml). Se le añadió 4-bromo-3-fluorofenol (3,91 g, 20,45 mmol) y K₂CO₃ (8,48 g, 61,35 mmol) lentamente, seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1/10) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,27 g, 79 %).

Etapas 2. clorhidrato de 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidina: se disolvió 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (6,27 g, 16,15 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml). se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (80,74 ml, 322,97 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,03 g, 96 %).

Etapas 3. 1-(4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidina (5,32 g, 16,39 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (5 ml). Se le añadió 2,2-dimetiloxirano (14,59 ml, 163,88 mmol) y K₂CO₃ (1,13 g, 8,19 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre

MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/4) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,2 g, 88 %).

Etapas 4. 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina: se disolvió 1-(4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (5,2 g, 14,43 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (1,91 ml, 14,43 mmol) lentamente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,50 g, 48 %).

Etapas 5. 2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (200 mg, 0,55 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (131 mg, 0,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (360 mg, 1,10 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 mg, 34 %).

Etapas 6. Ácido 2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (81 mg, 0,19 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (39 mg, 0,93 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 77 %).

Etapas 7. Compuesto comparativo 704: ácido 2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (9 mg, 0,09 mmol), Bop (63 mg, 0,14 mmol) y Et₃N (20 µl, 0,14 mmol) se disolvieron en DMF y a 60 °C. La reacción se realizó en un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, 47 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,27 (m, 4H), 6,77 - 6,70 (m, 2H), 4,43 - 3,83 (m, 1H), 4,12 - 3,83 (m, 3H), 3,78 - 3,47 (m, 4H), 3,05 - 2,81 (m, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 2H), 2,22 - 2,21 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 5H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,36 - 1,31 (m, 3H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 704 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 22 se sintetizaron usando ácido 2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 21.

Tabla 21. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
705	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	35
741*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	25
742*	(R)-pirrolidin-3-ol	30
743*	(S)-pirrolidin-3-ol	36
744*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	33
745*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	31
803	piperidin-4-carboxamida	61
825	(R)-piperidin-2-carboxamida	48
860	(S)-piperidin-2-carboxamida	41

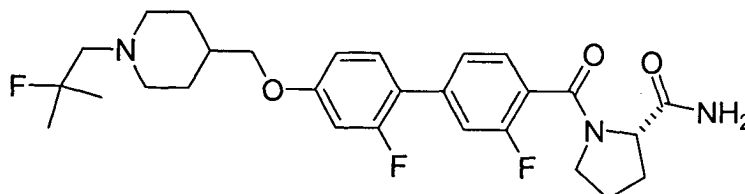
Tabla 22. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
705	(2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 - 7,27 (m, 4H), 6,90 (s a, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 5,46 (s a, 1H), 3,87 - 3,85 (m, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 3H), 1,91 - 1,87 (m, 4H), 1,59 - 1,38 (m, 6H), 1,34 (s, 6H), 0,89 - 0,76 (m, 3H); MS (ESI) m/z 518 (M+ + H).
741*	(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 3,97 - 3,95 (m, 1H), 3,84 - 3,82 (m, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 2,20 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 1,94 (s a, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 3H), 1,68 (s a, 2H), 1,47 - 1,44 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
742*	(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 - 7,27 (m, 4H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 3H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 3,03 (s a, 2H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 3H), 1,97 - 1,70 (m, 3H), 1,69 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 491 (M+ + H).
743*	(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 - 7,27 (m, 4H), 6,79 - 6,71 (m, 2H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 3H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 3,03 (s a, 2H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 3H), 1,97 - 1,70 (m, 3H), 1,69 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 491 (M+ + H).
744*	(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 - 7,27 (m, 4H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 4,43 - 4,41 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,36 - 2,33 (s a, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 5H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 1H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
745*	(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 4,14 - 4,12 (m, 1H), 3,96 - 3,81 (m, 3H), 3,79 - 3,46 (m, 5H), 2,91 (s a, 2H), 2,58 (s a, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 6H), 1,69 (s a, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,31 - 1,23 (m, 1H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
803	1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 5,51 (d, 2H, J = 32,0 Hz), 4,73 (s a, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,87 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,05 - 3,02 (m, 4H), 2,52 - 2,46 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,09 - 1,66 (m, 7H), 1,60 - 0,90 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
825	(2R)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 - 7,25 (m, 4H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 6,40 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 3H), 3,16 - 3,13 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,35 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 2,18 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,86 - 1,55 (m, 8H), 1,50 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
860	(2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 - 7,24 (m, 4H), 6,78 - 6,71 (m, 2H), 6,46 (s a, 1H), 5,69 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 3H), 3,19 - 3,17 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,18 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,81 - 1,52 (m, 8H), 1,48 - 1,25 (m, 8H)

Ejemplo 47. Compuesto 710: (S)-1-(2,3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo: 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 704; 500 mg, 1,38 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (351 mg, 1,66 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0,07 mmol) y Cs₂CO₃ (899 mg, 2,76 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (287 mg, 46 %).

Etapas 2. Ácido 2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2',3-

difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (287 mg, 0,64 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (134 mg, 3,19 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 82 %).

Etapa 3. Compuesto 710: ácido 2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (50 mg, 0,12 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (16 mg, 0,14 mmol), Bop (105 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (33 µl, 0,24 mmol) se disolvieron en DMF. La reacción se realizó a 60 °C durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 31 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 6,95 (s a, 1H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 5,56 (s a, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,47 - 3,52 (m, 1H), 3,00 (s a, 2H), 2,51 - 2,43 (m, 3H), 2,20 (s a, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,94 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 3H), 1,80 - 1,42 (m, 8H); MS (ESI) m/z 518 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 710 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 24 se sintetizaron usando ácido 2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 23.

Tabla 23. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
711*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	31
712*	(R)-pirrolidin-3-ol	46
713*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	30
746*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	38
747*	(S)-pirrolidin-3-ol	30
748*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	35
802	piperidin-4-carboxamida	59
823	(R)-piperidin-2-carboxamida	52
861	(S)-piperidin-2-carboxamida	49

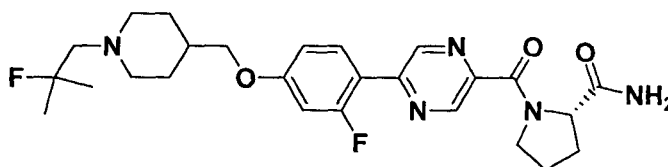
Tabla 24. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
711*	(R)-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 4,80 - 4,78 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,16 (s a, 1H), 2,50 (s a, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 5H), 1,53 - 1,43 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 0,90 - 0,88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 505 (M ⁺ + H).
712*	(R)-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 3H), 3,79 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,35 (m, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,54 (s a, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,19 - 2,02 (m, 3H), 1,90 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,31 (m, 7H), 1,29 - 1,26 (m, 1H); MS (ESI) m/z 491 (M ⁺ + H).
713*	(R)-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 4,12 - 3,95 (m, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,39 - 3,26 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,72 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,43 (m, 8H), 1,37 - 1,27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 505 (M ⁺ + H).
746*	(S)-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 6,76 - 6,67 (m, 2H), 4,12 (s a, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 3H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 3,46 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 3H), 2,68 (s a, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 7H), 1,83 - 1,53 (m, 9H); MS (ESI) m/z 505 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
747*	(S)-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 3H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 3,86 - 3,81 (m, 3H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,04 (s a, 2H), 2,44 (s a, 2H), 2,21 - 2,18 (m, 2H), 2,14 (s a, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 4H), 1,60 (s a, 1H), 1,43 - 1,38 (m, 7H); MS (ESI) m/z 491 (M+ + H).
748*	(S)-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 - 7,17 (m, 3H), 6,80 - 6,70 (m, 2H), 4,83 - 4,81 (m, 1H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 4H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,01 (s a, 1H), 2,48 (s a, 1H), 2,23 - 2,18 (m, 2H), 1,92 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 4H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,42 - 1,24 (m, 8H), 1,22 (s a, 1H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
802	1-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 - 7,30 (m, 4H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 5,62 (d, 2H, J = 24,5 Hz), 4,79 (d, 1H, J = 12,9 Hz), 3,87 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,78 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 3,17 - 2,95 (m, 4H), 2,52 - 2,46 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 2,07 - 1,82 (m, 7H), 1,48 - 0,92 (m, 6H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
823	(R)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 - 7,27 (m, 4H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 6,33 (s a, 1H), 5,64 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,96 (d, 2H, J = 26,4 Hz), 2,89 - 2,86 (m, 3H), 2,73 - 2,70 (m, 2H), 2,44 - 1,57 (m, 8H), 1,27 - 1,14 (m, 8H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
861	(S)-1-(3,6'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 - 7,24 (m, 4H), 6,77 - 6,67 (m, 2H), 6,28 (s a, 1H), 5,71 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H), 3,80 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,23 - 3,19 (m, 1H), 2,97 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,45 - 2,40 (m, 3H), 2,15 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,78 - 1,60 (m, 8H), 1,42 - 1,32 (m, 8H).

Ejemplo 48. Compuesto 1082: (S)-1-(5-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 5-(4-(benzoxi)-2-fluorofenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se añadió DME (8 ml)/H₂O (2 ml) a ácido 4-(benzoxi)-2-fluorofenilborónico (1,00 g, 4,06 mmol), 5-bromopirazin-2-carboxilato de metilo (0,77 g, 4,47 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,16 g, 0,20 mmol) y Cs₂CO₃ (2,64 g, 8,12 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 25 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; acetato de etilo/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,75 g, 54 %).

Etapa 2. 5-(2-fluoro-4-hidroxifenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se disolvió 5-(4-(benzoxi)-2-fluorofenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (0,750 g, 2,21 mmol) en MeOH (10 ml)/THF (10 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió Pd al 10 % en peso/C (150 mg) lentamente y después seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora en atmósfera de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido, se le añadió metanol (5 ml) y hexano (20 ml), seguido de agitación. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color verde (0,19 g, 34 %).

Etapa 3. 5-(4-((1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: 5-(2-fluoro-4-hidroxifenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,76 mmol), 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (0,22 g, 0,76 mmol) y K₂CO₃ (0,15 g, 1,14 mmol) se disolvieron en 70 °C de DMF (10 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (0,28 g, 82 %, sólido de color blanco).

Etapla 4. Clorhidrato de 5-(2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se disolvió 5-(4-((1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (0,28 g, 0,62 mmol) en DCM (10 ml). A temperatura ambiente, se le añadió HCl (solución 4,00 M en dioxano, 0,62 ml, 2,51 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 18 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el

compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,14 g, 59 %).
Etapla 5. 5-(2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se añadió EtOH (10 ml) a clorhidrato de 5-(2-fluoro-4-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,29 mmol), 2,2-dimetil oxirano (0,26 ml, 2,96 mmol) y K_2CO_3 (0,20 g, 1,48 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (0,12 g, 96 %, sólido de color rojo).

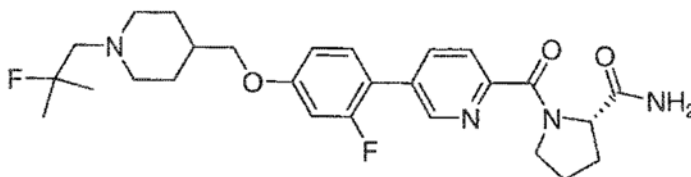
Etapla 6. 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo: se disolvieron 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (0,12 g, 0,28 mmol) y DAST (0,05 ml, 0,34 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (0,09 g, 73 %, sólido de color amarillo).

Etapla 7. Ácido 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxílico: se disolvieron 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxilato de metilo (0,09 g, 0,21 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (0,04 g, 1,04 mmol) en THF/MeOH (8 ml)/ H_2O (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,06 g, 76 %).

Etapla 8. Compuesto 1082: ácido 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carboxílico (0,06 g, 0,14 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,01 g, 0,17 mmol), HOBt (0,04 g, 0,29 mmol), EDC (0,05 g, 0,29 mmol) y iPr_2NEt (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 35 %).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 - 9,19 (m, 1H), 8,95 - 9,02 (m, 1H), 8,06 (td, 1H, J = 8,9, 2,5 Hz), 6,85 (td, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,04 - 4,83 (m, 1H), 4,83 - 4,86 (m, 1H), 4,06 - 4,11 (m, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,83 - 3,86 (m, 2H), 2,97 - 3,00 (m, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 3H), 2,13 - 2,21 (m, 3H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 1,77 - 1,80 (m, 3H), 1,41 - 1,47 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 502,3 ($M^+ + H$).

Ejemplo 49. Compuesto 935: (S)-1-(5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida



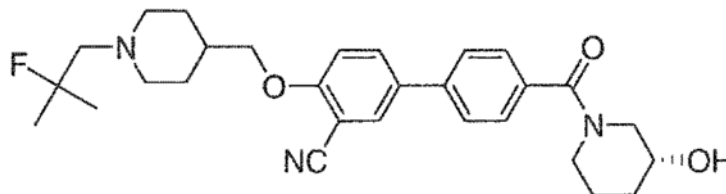
Etapla 1. 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoilato de metilo: 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 704; 1,00 g, 2,76 mmol), ácido 6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilborónico (600 mg, 3,31 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (113 mg, 0,14 mmol) y Cs_2CO_3 (1,80 g, 5,52 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 g, 17 %).

Etapla 2. Ácido 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico: se disolvió 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoilato de metilo (200 mg, 0,48 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (100 g, 2,39 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (145 mg, 75 %).

Etapla 3. Compuesto 935: ácido 5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico (30 mg, 0,07 mmol), se le añadió EDC (28 mg, 0,15 mmol) y HOBt (20 mg, 0,15 mmol), se disolvió DIPEA (26 μ l, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (17 mg,

0,15 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95\% \sim 5\%$) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,10 - 7,91 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 6,95 (s a, 0,5H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 5,44 (s a, 0,5H), 5,07 (d, 0,5H, $J = 7,1$ Hz), 4,88 - 4,85 (m, 0,5H), 3,84 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,01 (d, 2H, $J = 10,4$ Hz), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,21 - 1,95 (m, 5H), 1,82 - 1,61 (m, 7H), 1,49 - 1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 501 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- 10 Ejemplo 50. Compuesto comparativo 963: (R)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo



- 15 Etapa 1. 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se añadió DME (4 ml)/ H_2O (1 ml) a 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 938; 0,25 g, 0,67 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,14 g, 0,81 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,02 g, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (0,44 g, 1,35 mmol). La mezcla se calentó a 110°C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.
- 20 La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,22 g, 78 %).

- 25 Etapa 2. Ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvieron 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,22 g, 0,53 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,11 g, 2,65 mmol) en THF/MeOH (8 ml)/ H_2O (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, 86 %).

- 30 Etapa 3. Compuesto comparativo 963: ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,09 mmol), (R)-piperidin-3-ol (0,01 g, 0,11 mmol), HOBt (0,02 g, 0,19 mmol), EDC (0,03 g, 0,19 mmol) y DIPEA (0,02 g, 0,19 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (0,02 g, 49 %).

- 40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 - 7,74 (m, 2H), 7,53 (dd, 4H, $J = 14,7, 8,5$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,95 - 4,01 (m, 3H), 3,43 - 3,94 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,17 - 2,23 (m, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 6H), 1,63 - 1,72 (m, 2H), 1,42 - 1,56 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 494,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 963 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 26 se sintetizaron usando ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 25.

Tabla 25. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
964*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	83
965	L-prolinamida	26
966*	(R)-pirrolidin-3-ol	49

Tabla 26. (* marca el compuesto comparativo)

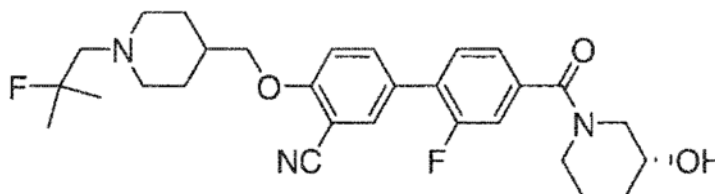
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
------------------	---

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
964*	(S)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 - 7,73 (m, 2H), 7,52 (dd, 4H, J = 14,4, 8,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,93 - 3,95 (m, 3H), 3,02 - 3,92 (m, 5H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,49 (m, 3H), 2,16 - 2,22 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 5H), 1,42 - 1,45 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 494,3 (M ⁺ + H).
965	(S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H, J = 7,4, 5,0 Hz), 3,95 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,53 - 3,67 (m, 2H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,49 (m, 3H), 2,10 - 2,22 (m, 2H), 1,98 - 2,10 (m, 2H), 1,78 - 1,92 (m, 5H), 1,35 - 1,49 (m, 7H); MS (ESI) m/z 507,3 (M ⁺ + H).
966*	(S)-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 7,53 - 7,64 (m, 3H), 7,01 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 4,49 - 4,61 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,51 - 3,83 (m, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 2,68 (dd, 2H, J = 22,7, 15,3 Hz), 2,32 - 2,40 (m, 2H), 1,92 - 2,08 (m, 5H), 1,47 - 1,66 (m, 2H), 1,40 - 1,46 (m, 9H); MS (ESI) m/z 480,3 (M ⁺ + H).

Ejemplo 51. Compuesto comparativo 967: (R)-2'-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo

5



Etapas 1. 3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se añadió DME (4 ml)/H₂O (1 ml) a 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 938; 0,25 g, 0,67 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,14 g, 0,81 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (0,44 g, 1,35 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,14 g, 49 %).

10

15

Etapas 2. Ácido 3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvieron 3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,32 mmol) y LiOH·H₂O (0,06 g, 1,63 mmol) en THF/MeOH (8 ml)/H₂O (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,13 g, 95 %).

20

Etapas 3. Compuesto comparativo 967: ácido 3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,093 mmol), (R)-piperidin-3-ol (0,01 g, 0,11 mmol), HOBt (0,02 g, 0,18 mmol), EDC (0,03 g, 0,18 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,18 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,02 g, 46 %).

25

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,70 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,95 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,38 - 3,78 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,17 - 2,27 (m, 3H), 1,85 - 1,95 (m, 5H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 1,42 - 1,56 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512,3 (M⁺ + H).

35

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 967 descrito anteriormente, los compuestos de la

tabla 28 se sintetizaron usando ácido 3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 27.

Tabla 27. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
968*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	52
969	L-prolinamida	42

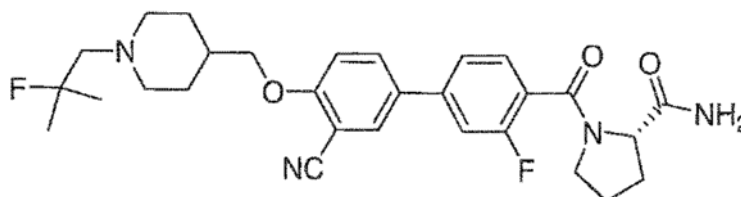
5

Tabla 28. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
968*	(S)-2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 - 7,71 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,95 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,36 - 3,79 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,17 - 2,22 (m, 3H), 1,91 - 2,11 (m, 6H), 1,43 - 1,71 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512,3 (M ⁺ + H).
969	(S)-1-(3'-ciano-2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 - 7,75 (m, 2H), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,77 - 4,80 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,56 - 3,68 (m, 2H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,41 - 2,49 (m, 2H), 2,07 - 2,33 (m, 5H), 1,85 - 1,92 (m, 4H), 1,42 - 1,48 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 525,3 (M ⁺ + H).

Ejemplo 52. Compuesto 938: (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida

10



Etapas 1. 4-((4-bromo-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 431; 800 mg, 2,73 mmol) en ACN (80 ml). A temperatura ambiente, se le añadió 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (540 mg, 2,73 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se le añadió Cs₂CO₃ (1,33 g, 4,09 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (655 mg, 60 %).

15

20

Etapas 2. hidroxicloruro de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo: se disolvió 4-((4-bromo-2-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (655 mg, 1,66 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se le añadió solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (414 µl, 1,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (540 mg, 98 %).

25

Etapas 3. 5-bromo-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: A hidroxicloruro de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo (540 mg, 1,63 mmol), 2,2-dimetil oxirano (1,45 ml, 16,3 mmol) y K₂CO₃ (112 mg, 0,81 mmol), se le añadió EtOH (5 ml)/H₂O (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (440 mg, 73 %), se usó sin más purificación.

30

Etapas 4. 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (440 mg, 1,20 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (158 µl, 1,20 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (254 mg, 57 %).

35

Etapas 5. 3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo: 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 963; 254 mg, 0,69 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (160 mg, 0,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (56 mg, 0,07 mmol) y Cs₂CO₃ (448 mg, 1,38 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C

40

con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (205 mg, 65 %).

Etapla 6. Ácido 3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (205 mg, 0,45 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (94 mg, 2,25 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 62 %).

Etapla 7. Compuesto 938: ácido 3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), se le añadió EDC (27 mg, 0,14 mmol) y HOBt (19 mg, 0,14 mmol), se disolvió DIPEA (25 µl, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (16 mg, 0,14 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 57 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,89 (s a, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 4H), 1,67 (s a, 2H), 1,57 - 1,45 (s a, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 525 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 938 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 30 se sintetizaron usando ácido 3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 29.

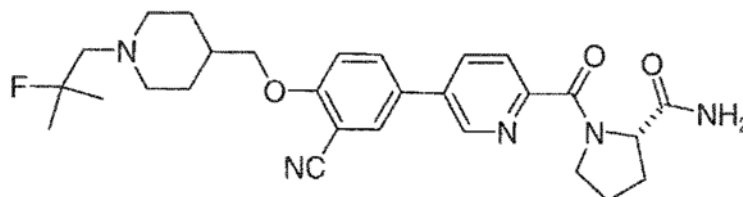
Tabla 29. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
939*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	53
1015	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	33
1016*	clorhidrato de (S)-piperidin-2-ol	50
1017*	(S)-pirrolidin-3-ol	46

Tabla 30. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
939*	(R)-3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,48 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 3,38 - 3,23 (m, 1H), 3,16 - 3,13 (m, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 2,22 - 2,17 (m, 2H), 2,05 - 1,87 (m, 6H), 1,76 - 1,71 (m, 3H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512 ($\text{M}^+ + \text{H}$).
1015	(R)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 - 7,78 (m, 2H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,28 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,17 - 2,23 (m, 2H), 1,86 - 1,92 (m, 3H), 1,73 - 1,76 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 5H), 1,42 - 1,48 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 539,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).
1016*	(S)-3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 - 7,76 (m, 1H), 7,70 - 7,73 (m, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,06 - 4,10 (m, 1H), 4,00 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,11 - 3,58 (m, 3H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,17 - 2,23 (m, 2H), 1,81 - 2,05 (m, 5H), 1,48 - 1,68 (m, 4H), 1,42 - 1,46 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).
1017*	(S)-3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 - 7,77 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 13,3, 7,4 Hz), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,51 - 4,64 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,33 - 3,85 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 - 2,22 (m, 3H), 2,02 - 2,08 (m, 1H), 1,85 - 1,91 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,42 - 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 498,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 53. Compuesto 1036: (S)-5-(3-ciano-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinil)pirrolidin-2-carboxamida



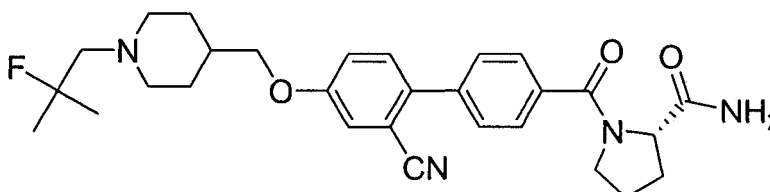
Etapla 1. 5-(3-ciano-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo: se sintetizaron 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 938; 673 mg, 1,82 mmol), ácido 6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilborónico (330 mg, 1,82 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (59 mg, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,19 g, 3,65 mmol) a agua (2 ml)/1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (150 mg, 19 %).

Etapla 2. Ácido 5-(3-ciano-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico: 5-(3-ciano-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo (150 mg, 0,35 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (74 mg, 1,76 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 28 %).

Etapla 3. Compuesto 1036: se disolvieron ácido 5-(3-ciano-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico (30 mg, 0,07 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (22 mg, 0,19 mmol), EDC (37 mg, 0,19 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (34 µl, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 42 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 0,4H), 7,99 - 7,93 (m, 1,6H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,39 (s a, 0,5H), 6,39 (s a, 0,5H), 5,43 (s a, 1H), 4,87 - 4,86 (m, 0,5H), 4,85 - 4,84 (m, 0,5H), 4,06 - 3,87 (m, 4H), 3,05 (s a, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 5H), 1,64 (s a, 2H), 1,58 - 1,39 (m, 6H), 1,36 - 1,25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 508 (M⁺ + H).

Ejemplo 54. Compuesto 1031: (S)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapla 1. metil 2'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato: se añadió DME (4 ml)/H₂O (1 ml) a 2-bromo-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 1028; 0,30 g, 0,81 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,17 g, 0,97 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (0,52 g, 1,62 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 40 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 14 %).

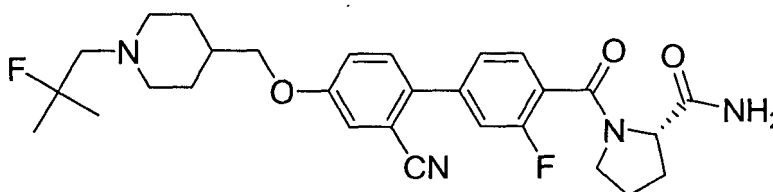
Etapla 2. Ácido 2'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,11 mmol) y LiOH·H₂O (0,02 g, 0,58 mmol) en THF/MeOH (8 ml)/H₂O (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en

forma de un sólido de color blanco (0,01 g, 20 %).

Etapa 3. Compuesto 1031: se disolvió ácido 2'-ciano-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,03 g, 0,08 mmol), L-prolinamida (0,01 g, 0,10 mmol), HOBt (0,02 g, 0,17 mmol), EDC (0,03 g, 0,17 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 64 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,01 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,83 (dd, 1H, J = 7,4, 5,2 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,50 (m, 3H), 2,05 - 2,21 (m, 4H), 1,78 - 1,92 (m, 4H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); **MS** (ESI) m/z 507,3 (M⁺ + H).

Ejemplo 55. Compuesto 1028: (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: Se disolvió piperidin-4-ilmetanol (10,0 g, 86,8 mmol), (Boc)₂O (21,9 ml, 95,5 mmol) y TEA (14,4 ml, 104,1 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se recrystalizó con acetato de etilo (10 ml) y hexano (150 ml) a 25 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,0 g, 96 %).

Etapa 2. 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (18,0 g, 83,6 mmol), MsCl (7,16 ml, 91,9 mmol) y TEA (13,9 ml, 100,3 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se recrystalizó con acetato de etilo (10 ml) y hexano (150 ml) a 25 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,0 g, 65 %).

Etapa 3. 4-((4-bromo-3-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,00 g, 6,81 mmol), 2-bromo-5-hidroxibenzonitrilo (1,35 g, 6,87 mmol) y K₂CO₃ (1,88 g, 13,63 mmol) en DMF (50 ml) a 80 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,90 g, 70 %).

Etapa 4. Clorhidrato de 2-bromo-5-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo: se disolvió 4-((4-bromo-3-cianofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (1,90 g, 4,80 mmol) y solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6,00 ml, 24,03 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,52 g, 95 %).

Etapa 5. 2-bromo-5-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: se añadió EtOH (8 ml)/H₂O (2 ml) a clorhidrato de 2-bromo-5-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo (1,72 g, 5,18 mmol), 2,2-dimetil oxirano (4,61 ml, 51,86 mmol) y K₂CO₃ (3,58 g, 25,93 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin más proceso de purificación (1,70 g, 89 %, sólido de color blanco).

Etapa 6. 2-bromo-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 2-bromo-5-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (1,70 g, 4,62 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (0,72 ml, 5,55 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, 64 %).

Etapa 7. 2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo: se añadió

DME (4 ml)/H₂O (1 ml) a 2-bromo-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (0,30 g, 0,81 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,17 g, 0,97 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (0,52 g, 1,62 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 40 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,16 g, 43 %).

Etapa 8. Ácido 2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (0,16 g, 0,35 mmol) y LiOH·H₂O (0,07 g, 1,75 mmol) en THF/MeOH (8 ml)/H₂O (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (15 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 93 %).

Etapa 9. Compuesto 1028: se disolvió ácido 2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,10 mmol), L-prolinamida (0,01 g, 0,12 mmol), HOBt (0,02 g, 0,21 mmol), EDC (0,04 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,21 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 92 %). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,41 (dd, 2H, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,83 (dd, 1H, J = 7,6, 3,9 Hz), 3,87 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,44 - 3,56 (m, 2H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,06 - 2,21 (m, 4H), 1,91 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,81 (m, 2H), 1,635 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 525,3 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1028 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 32 se sintetizaron usando ácido 2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 31.

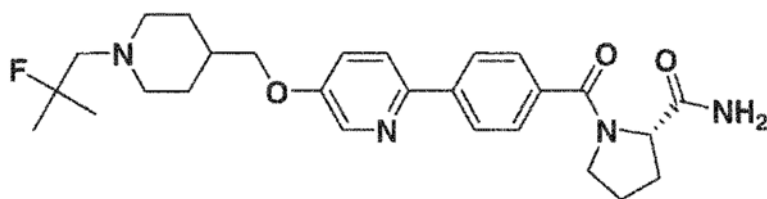
Tabla 31. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1029*	(R)-piperidin-3-ol	89
1030	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	60
1115*	piperidin-4-ol	16

Tabla 32. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1029*	(R)-3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-2-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,7, 2,7 Hz), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,37 - 3,61 (m, 3H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 3H, J = 10,9 Hz), 1,91 - 2,05 (m, 2H), 1,79 - 1,86 (m, 4H), 1,60 - 1,69 (m, 2H), 1,42 - 1,49 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512,3 (M ⁺ + H).
1030	(R)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,7, 2,5 Hz), 6,30 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 3,21 - 3,24 (m, 1H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,18 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,56 - 1,81 (m, 8H), 1,42 - 1,48 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 539,3 (M ⁺ + H).
1115*	3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-2-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz), 4,20 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,59 (m, 1H), 3,20 - 3,46 (s, 2H), 2,96 - 2,99 (m, 2H), 2,40 - 2,45 (m, 2H), 2,12 - 2,18 (m, 2H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 1,75 - 1,87 (m, 3H), 1,59 - 1,68 (m, 1H), 1,21 - 1,55 (m, 2H), 1,42 - 1,45 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), ; 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512,2 (M ⁺ + H).

Ejemplo 56. Compuesto 691: (S)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 431; 2,0 g, 6,82 mmol) en ACN 10 ml. Se le añadió 6-cloropiridin-3-ol (1,06 g, 8,18 mmol), Cs₂CO₃ (3,33 g, 10,23 mmol) y se calentó a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para retirar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 72 %).

Etapa 2. Clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina: Se disolvió 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (1,6 g, 4,90 mmol) en CH₂Cl₂ 8 ml. Se le añadió HCl 4 M, 1,47 ml, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con hexano y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,25 g, 97 %).

Etapa 3. 1-(4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (1,25 g, 4,75 mmol) en EtOH 6 ml. Se le añadieron 2,2-dimetiloxirano (3,42 g, 47,5 mmol), K₂CO₃ (1,31 g, 9,5 mmol) y agua 3 ml. La mezcla se agitó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, el EtOH se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y después se añadió un poco de agua a la misma. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (980 g, 69 %).

Etapa 4. 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-(4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (980 mg, 3,28 mmol) en CH₂Cl₂ 6 ml. Y a continuación, se le añadió DAST (793 mg, 4,92 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para retirar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (460 mg, 46 %).

Etapa 5. 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de metilo: 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (230 mg, 0,77 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (165 mg, 0,92 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (162 mg, 1,53 mmol) se disolvieron en DME 6 ml y agua 2 ml y después se sometieron a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 71 %).

Etapa 6. Ácido 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico: se disolvió 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de metilo (220 mg, 0,55 mmol) en THF:Me-OH:agua = 2/1/0,5 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (46 mg, 1,10 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 98 %).

Etapa 7. Compuesto 691: ácido 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico (40 mg, 0,10 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (24 mg, 0,20 mmol) y BOP (91 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió TEA (31 mg, 0,31 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 38 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,14 (m, 3H), 3,02 (m, 5H), 2,46 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 469 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 691 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 34 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 33.

Tabla 33. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
692*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	51
693*	(S)-piperidin-3-ol	42

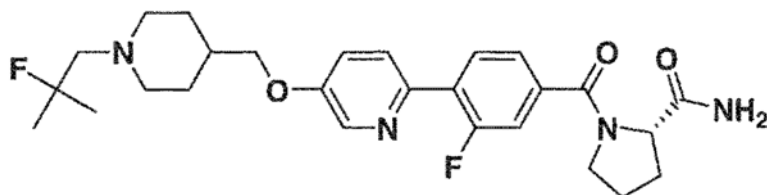
(continuación)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
763*	(R)-pirrolidin-3-ol	40
764*	(S)-pirrolidin-3-ol	42
765*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	32
766*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	30
804	piperidin-4-carboxamida	66
821	(R)-piperidin-2-carboxamida	49

Tabla 34. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
692*	(R)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,12 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 6H), 1,69 - 1,62 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 - 1,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489 (M+ + H).
693*	(S)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,24 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 1,44 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 470 (M+ + H).
763*	(R)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 3H), 1,51 - 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+ + H).
764*	(S)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,78 - 3,62 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 3H), 1,51 - 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+ + H).
765*	(S)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,99 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 4,95 - 4,93 (m, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,51 - 2,46 (s a, 2H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 5H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 470 (M+ + H).
766*	(R)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 2H, J = 2,6 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 4,02 - 4,00 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,80 - 3,46 (m, 3H), 3,25 - 3,06 (m, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 2H), 2,37 - 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,83 (m, 4H), 1,71 - 1,66 (m, 3H), 1,52 - 1,50 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).
804	1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,42 - 8,41 (m, 1H), 8,00 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 5,71 (d, 2H, J = 30,8 Hz), 4,73 (s a, 1H), 3,93 - 3,92 (m, 3H), 3,05 - 3,02 (m, 4H), 2,51-2,46 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,98 - 1,83 (m, 7H), 1,58 - 1,22 (m, 8H); MS (ESI) m/z 497 (M+ + H).
821	(R)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 - 8,38 (m, 1H), 7,99 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,52 (s a, 1H), 5,53 (s a, 1H), 5,29 (s a, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,78 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 3,12 - 3,10 (m, 1H), 3,01 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,19 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,05 - 1,43 (m, 8H), 1,40 - 1,24 (m, 8H); MS (ESI) m/z 497 (M+ + H).

Ejemplo 57. Compuesto 696: (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de metilo: 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto 691; 366 mg, 1,06 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (231 mg, 1,17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (87 mg, 0,11 mmol), Na₂CO₃ (225 mg, 2,12 mmol) se disolvieron en DME 6 ml y agua 2 ml y después se sometieron a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 47 %).

Etapa 2. Ácido 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico: se disolvió 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de metilo (220 mg, 0,53 mmol) en THF/MeOH/H₂O = 2/1/0,5 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (44 mg, 1,05 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH por debajo de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 91 %).

Etapa 3. Compuesto 696: ácido 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico (40 mg, 0,10 mmol), Se disolvió (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (23 mg, 0,20 mmol) y BOP (88 mg, 0,20 mmol) en DMF 1 ml, seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. se le añadió TEA (30 mg, 0,30 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CF₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, 40 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,05 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,55 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,35 (m, 5H), 1,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 501 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 696 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 36 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 35.

Tabla 35. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
697*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	47
698*	(R)-piperidin-3-ol	39
699*	(S)-pirrolidin-3-ol	17
813	clorhidrato de piperidin-4-carboxamida	39
815*	(R)-pirrolidin-3-ol	52

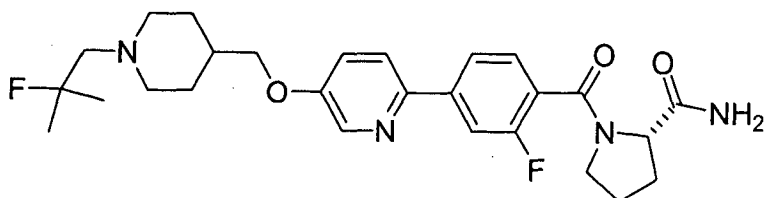
Tabla 36. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
697*	(R)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,42 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 8,04 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,26 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,76 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,19 (m, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,47 (m, 5H), 1,30 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488 (M + H).
698*	(R)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,00 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 3,86 (m, 4H), 3,33 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,43 (m, 5H), 1,31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488 (M + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
699*	(S)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,62 (m, 0,5H), 4,50 (m, 0,5H), 3,90 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,26 (m, 9H); MS (ESI) m/z 474 (M + H).
813	1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (m, 1H), 8,00 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,16 (m, 3H), 5,63 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,42 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,51 (m, 7H), 1,35 (m, 5H), 1,25 (s, 3H)
815*	(S)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (m, 1H), 8,02 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 3,75 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 6H), 1,45 (m, 5H), 1,31 (m, 2H)

Ejemplo 58. Compuesto 770: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió piperidin-4-ilmetanol (33,0 g, 286,53 mmol) en DCM (400 ml). Se le añadió TEA (47,9 ml, 343,84 mmol), se le añadió (Boc)₂O (68,79 g, 315,18 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se volvió a cristalizar con HX:EA = (4:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (59,0 g, 96 %).

Etapas 2. 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (59,0 g, 274,05 mmol) en DCM (400 ml). Se le añadió TEA (45,84 ml, 328,86 mmol). A 0 °C, se le añadió MsCl (23,4 ml, 301,45 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se recristalizó con HX:EA = (4:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70,0 g, 87 %).

Etapas 3. 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (3,00 g, 10,23 mmol) en ACN (50 ml). Se le añadió CS₂CO₃ (4,99 g, 15,34 mmol). Y a continuación, se le añadió 6-cloropiridin-3-ol (1,32 g, 10,23 mmol), seguido de agitación durante 5 horas a temperatura de reflujo. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; hexano/EtOAc = 5/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,8 g, 83 %).

Etapas 4. Clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina: se disolvió 4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,80 g, 8,57 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió, seguido de agitación durante 5 minutos. Y a continuación, se le añadió solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (42,84 ml, 171,35 mmol) gota a gota lentamente, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 77 %).

Etapas 5. 1-(4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se disolvieron clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (1,50 g, 5,70 mmol), 2,2-dimetil oxirano (5,07 ml, 57,0 mmol) y K₂CO₃ (0,39 g, 2,85 mmol) en EtOH (5 ml)/H₂O (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; hexano/EtOAc = 4/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 76 %).

Etapas 6. 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-(4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,30 g, 4,35 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (0,57 ml, 4,35 mmol) poco a poco. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras finalizar

la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; hexano/EtOAc = 7/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, 92 %).

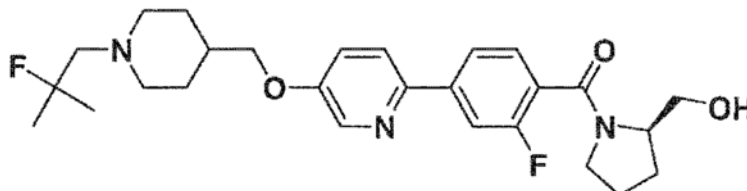
Etapa 7. 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de etilo: 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (0,60 g, 1,99 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,51 g, 2,39 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (0,08 g, 0,10 mmol) y CS_2CO_3 (1,29 g, 3,98 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (6 ml)/ H_2O (2 ml). La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; hexano/EtOAc = 7/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,66 g, 76 %).

Etapa 8. Ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico: se disolvió 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de etilo (0,66 g, 0,35 mmol) en THF (10 ml)/MeOH (10 ml)/ H_2O (5 ml). Se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,32 g, 7,64 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,60 g, 97 %).

Etapa 9. Compuesto 770: ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico (0,08 g, 0,19 mmol), L-prolinamida (0,03 g, 0,24 mmol), BOP (0,17 g, 0,39 mmol) y TEA (0,06 ml, 0,39 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). La reacción se realizó a 60 °C durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 ; MC/MeOH = 10/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,03 g, 35 %).

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,68 - 7,66 (m, 1H), 7,50 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 3H), 2,21 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 3H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 501 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 59. Compuesto comparativo 694: (R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapa 1. 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de etilo: 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 5 del compuesto 691; 230 mg, 0,77 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (195 mg, 0,92 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (62 mg, 0,08 mmol) y Na_3CO_3 (162 mg, 1,35 mmol) se disolvieron en DME 6 ml y agua 2 ml y después se sometieron a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/ CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 68 %).

Etapa 2. Ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico: se disolvió 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de etilo (210 mg, 0,49 mmol) en THF/MeOH/ H_2O = 2/1/0,5 ml. Se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (41 mg, 0,97 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (195 mg, 99 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 694: ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico (40 mg, 0,10 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (20 mg, 0,20 mmol) y BOP (88 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió TEA (30 mg, 0,30 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/ CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 45 %).

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,90 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,77 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,47 (m, 5H), 1,34 (s, 3H)

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 694 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 38 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 37.

5

Tabla 37. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
695*	(S)-pirrolidin-3-ol	49
767*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	42
768*	(R)-pirrolidin-3-ol	41
769*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	38
771*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	34
805	piperidin-4-carboxamida	72
822	(R)-piperidin-2-carboxamida	47
824	(S)-piperidin-2-carboxamida	61

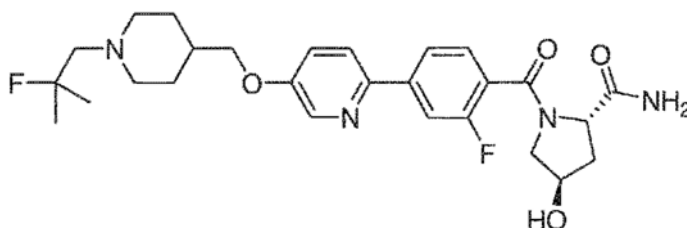
Tabla 38. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
695*	(S)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,57 (m, 0,5H), 4,45 (m, 0,5H), 3,89 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,73 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,41 (m, 5H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 474 (M + H).
767*	(S)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,12 - 3,90 (m, 3H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,28 (m, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,62 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488(M+ + H).
768*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,61 (m, 2H), 3,04 (s a, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 4H), 1,67 - 1,53 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 474 (M+ + H).
769*	(S)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 3H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,81 (m, 4H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,66 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488 (M+ + H).
771*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,12 - 3,90 (m, 3H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 1H), 2,97 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,28 (m, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 4H), 1,68 - 1,62 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488 (M+ + H).
805	1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 - 8,40 (m, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 3H), 7,47 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 5,75 (d, 2H, J = 21,6 Hz), 4,77 (d, 2H, J = 13,2 Hz), 3,93 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,73 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 3,13 - 2,93 (m, 4H), 2,52 - 2,46 (m, 3H), 2,22 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 2,05 - 1,78 (m, 7H), 1,59 - 0,90 (m, 8H); MS (ESI) m/z 515 (M+ + H).
822	(R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 - 8,38 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,33 (s a, 1H), 5,58 (s a, 1H), 5,47 (s a, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 3,01 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,48 - 2,43 (m, 3H), 2,18 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 1,85 - 1,60 (m, 8H), 1,49 - 1,24 (m, 8H); MS (ESI) m/z 515 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
824	(S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 - 8,35 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 7,36 - 7,25 (m, 1H), 6,34 (s a, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,23 - 3,20 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 - 2,37 (m, 3H), 2,17 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,86 - 1,62 (m, 8H), 1,59 - 1,29 (m, 8H); MS (ESI) m/z 515 (M++ H)

Ejemplo 60. Compuesto 1067: (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida



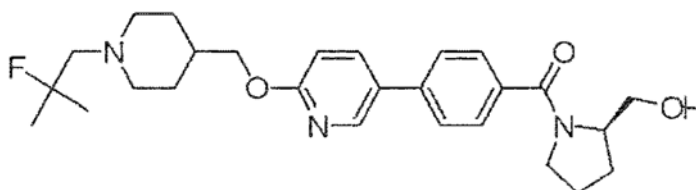
Etapas 1. 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo: ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 694; 200 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (135 mg, 0,74 mmol), EDC (190 mg, 0,99 mmol), HOBt (134 mg, 0,99 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 0,99 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua (20 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (230 mg, 88 %).

Etapas 2. Ácido (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico: se disolvió 1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (230 mg, 0,43 mmol) y LiOH·H₂O (36 mg, 0,86 mmol) en THF (20 ml)/H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

Etapas 3. Compuesto 1067: Ácido (2S,4R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (290 mg, 0,56 mmol), cloruro de amonio (45 mg, 0,84 mmol), EDC (161 mg, 0,84 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y DIPEA (0,20 ml, 1,12 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 3 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + MeOD) δ 8,33 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,01 (a, 1H), 5,99 (a, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,51 - 2,01 (m, 7H), 1,80 (m, 2H), 1,63 - 1,25 (m, 9H); MS (ESI) m/z 517 (M+ + H).

Ejemplo 61. Síntesis del compuesto comparativo 652: (R)-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapas 1. Clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina: se disolvió 4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 596; 710 mg, 1,91 mmol) en CH₂Cl₂ 5 ml. Se le añadió HCl 4 M 526 µl. Y a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (580 mg, 98 %).

Etapas 2. 1-(4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se suspendió clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (500 mg, 1,63 mmol) y K₂CO₃ (450 mg, 3,25 mmol) en EtOH 2 ml. Se le añadió agua

2 ml y la mezcla se suspendió con un poco de calentamiento. Se le añadió 2,2-dimetil oxirano (1,17 g, 16,25 mmol). La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió con agua y el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (490 mg, 88 %).

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-(4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (490 mg, 1,43 mmol) en CH₂Cl₂ 4 ml. Se le añadió Deoxo-Fluor (347 mg, 1,57 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (470 mg, 95 %).

Etapa 4. 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (270 mg, 0,78 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (169 mg, 0,94 mmol) en dioxano 2 ml. Se le añadió agua 0,5 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (26 mg, 0,04 mmol) y CS₂CO₃ (510 mg, 1,56 mmol). La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 67 %).

Etapa 5. Ácido 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (210 mg, 0,52 mmol) en THF 2 ml. Se le vertió MeOH 1 ml y H₂O 0,5 ml. Se le añadió LiOH (44 mg, 1,05 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante un día. Después de acidificar con HCl 1 N, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 54 %).

Etapa 6. Compuesto comparativo 652: ácido 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (35 mg, 0,09 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (14 mg, 0,14 mmol) y PyBOP (71 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Se le añadió DIPEA (23 mg, 0,18 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 54 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,56 (m, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,94 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,17 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,74 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,97 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,46 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,15 (m, 3H), 1,76 (m, 5H), 1,40 (m, 5H), 1,23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 470 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 652 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 40 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 39.

Tabla 39. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
653	L-prolinamida	57
654*	(S)-3-hidroxipiperidina	35
1076	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	54
1077*	(R)-pirrolidin-3-ol	65
1078*	(S)-pirrolidin-3-ol	61
1079	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	33

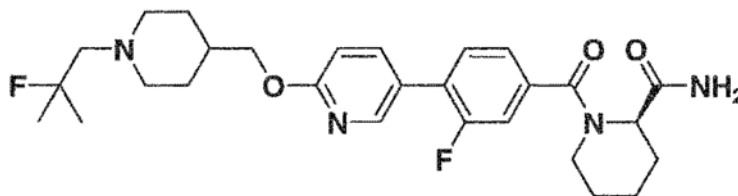
Tabla 40. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
653	(S)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,60 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,46 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,60 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,41 (m, 5H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 483 (M ⁺ + H).
654*	(S)-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,53 (m, 4H), 6,82 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,46 (s, 1H), 1,98 (m, 5H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (m, 5H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 470 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1076	(R)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,46 (s a, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,79 (s a, 1H), 3,12 (t, 1H, J = 12,4 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 2,16 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,86 - 1,78 (m, 5H), 1,67 - 1,55 (m, 4H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 497 (M+ + H).
1077*	(R)-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (s a, 0,5H), 4,49 (s a, 0,5H), 4,19 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,98 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,81 - 1,78 (m, 4H), 1,45 - 1,42 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+ + H).
1078*	(S)-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (s a, 0,5H), 4,49 (s a, 0,5H), 4,19 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,98 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,81 - 1,78 (m, 4H), 1,45 - 1,42 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+ + H).
1079	(S)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,46 (s a, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,79 (s a, 1H), 3,12 (t, 1H, J = 12,4 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 2,16 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,86 - 1,78 (m, 5H), 1,67 - 1,55 (m, 4H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 497 (M+ + H).

Ejemplo 62. Compuesto 862: (R)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida



5

10

15

Etapas 1. 3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 784; 0,5 g, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano 12 ml y H₂O 3 ml. Se le añadió ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,29 g, 1,45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,07 mmol) y CS₂CO₃ (0,94 g, 2,90 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 45 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH y el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,48 g, 79 %).

20

Etapas 2. Ácido 3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (0,47 g, 1,12 mmol) en THF 3 ml, H₂O 1 ml y MeOH 1 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (0,24 g, 5,62 mmol), seguido de un incremento lento de la temperatura y agitación a 50 °C durante un día. Tras finalizar la reacción, el disolvente se destiló a presión reducida. Se le añadió una cantidad en exceso de agua y el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 99 %).

25

30

Etapas 3. Compuesto 862: se disolvió ácido 3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (0,05 g, 0,12 mmol) y (R)-piperidin-2-carboxamida (0,032 g, 0,25 mmol) en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,10 ml, 0,62 mmol), EDCI (0,05 g, 0,25 mmol) y HOBt (0,03 g, 0,25 mmol) lentamente, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadió una cantidad en exceso de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y se disolvió otra vez en CH₂Cl₂. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (40 g cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH al 0 - 20 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,016 g, 25 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,40 (s a, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,20 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,78 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,19 - 3,17 (m,

1H), 2,99 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,34 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 2,17 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,05 - 1,54 (m, 8H), 1,48 - 1,24 (m, 8H)

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 862 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 42 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 41.

Tabla 41.

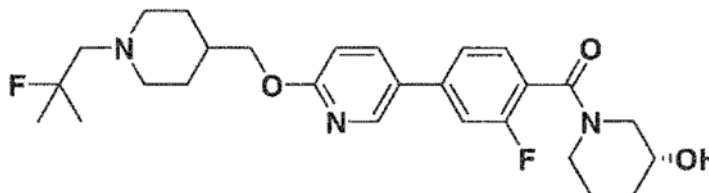
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
863	(S)-piperidin-2-carboxamida	53
864	piperidin-4-carboxamida	37

10

Tabla 42.

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
863	(S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (s a, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 6,83 - 6,81 (m, 2H), 6,48 (s a, 1H), 6,78 (s a, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,80 - 1,78 (m, 8H), 1,45 - 1,25 (m, 8H)
864	1-(3-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,74 (d, 2H, J = 22,4 Hz), 4,63 (s a, 1H), 4,18 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,87 (s a, 1H), 3,17 - 2,96 (m, 4H), 2,47 - 2,41 (m, 3H), 2,17 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,02 - 1,77 (m, 7H), 1,47 - 1,25 (m, 8H)

Ejemplo 63. Compuesto comparativo 784: (R)-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



15

Etapa 1. 4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 431; 7,0 g, 32,51 mmol) en DMF. Se le añadió 2,5-bromopiridina (8,47 g, 35,77 mmol) y NaH (1,23 g, 48,77 mmol) lentamente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc al 0-20 %/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,8 g, 98 %).

20

Etapa 2. Clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina: se disolvió 4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (22,0 g, 59,26 mmol) en 1,4-dioxano 300 ml. Se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (74,0 ml, 296,28 mmol). Después disolvente se eliminó por completo mediante destilación, el residuo se lavó con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17,0 g, 93 %).

25

Etapa 3. 1-(4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (4,5 g, 14,63 mmol) en EtOH 50 ml y H₂O 50 ml. Se le añadió 1,2-epoxi-2-metilpropano (10,55 g, 146,29 mmol) y K₂CO₃ (10,11 g, 73,15 mmol) lentamente. La mezcla se agitó en un microondas a 110 °C durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido de lavado con H₂O tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,00 g, 99 %).

30

Etapa 4. 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-(4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (10,20 g, 29,71 mmol) en CH₂Cl₂ 200 ml. Se le añadió DAST (4,32 ml, 32,69 mmol) gota a gota lentamente a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se lavó varias veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa de CH₂Cl₂ se destiló a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc al 0-10 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,80 g, 57 %).

35

40

Etapa 5. 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de etilo: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (0,5 g, 1,45 mmol) en 1,4-dioxano 12 ml y H₂O 3

ml. Se le añadió ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,31 g, 1,45 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,05 g, 0,07 mmol) y CS₂CO₃ (0,94 g, 2,90 mmol). La mezcla se agitó en un microondas a 110 °C durante 45 minutos. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó tres veces con solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH al mismo. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,17 g, 27 %).

Etapa 6. Ácido 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de etilo (0,17 g, 0,39 mmol) en THF (3 ml)/H₂O (1 ml)/MeOH (1 ml). Se le añadió LiOR·H₂O (0,08 g, 1,97 mmol), seguido de aumento lento de la temperatura y después se sometió a reflujo con agitación a 80 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, el disolvente se destiló a presión reducida. Se le añadió una cantidad en exceso de agua y el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,12 g, 76 %).

Etapa 7. Compuesto comparativo 784: se disolvió ácido 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (0,04 g, 0,10 mmol) y (R)-piperidin-3-ol (0,02 g, 0,19 mmol) en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,06 g, 0,47 mmol), EDCI (0,04 g, 0,19 mmol) y HOBt (0,03 g, 0,19 mmol) lentamente, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadió una cantidad en exceso de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró y se disolvió otra vez en CH₂Cl₂. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (40 g cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,02 g, 47 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,49 - 7,24 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,10 - 3,11 (m, 5H), 3,01 (s a, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,18 - 1,61 (m, 9H), 1,41 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 488 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 784 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 44 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 43.

Tabla 43. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
785*	(R)-pirrolidin-3-ol	40
786*	(S)-pirrolidin-3-ol	13
787*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	29
854	(R)-piperidin-2-carboxamida	49
855	(S)-piperidin-2-carboxamida	44
856	piperidin-4-carboxamida	27
657*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	58
658*	L-prolinamida	48
659*	clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina	60

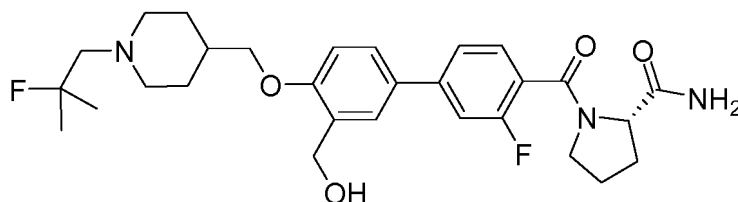
Tabla 44. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
785*	(R)-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,34 (t, 1H, J = 2,6 Hz), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,57 (s a, 0,5H), 4,45 (s a, 0,5H), 4,18 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,82 - 3,32 (m, 5H), 2,98 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 - 1,97 (m, 4H), 1,80 - 1,77 (m, 3H), 1,48 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 474 (M ⁺ + H).
786*	(S)-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,62 (s a, 0,5H), 4,49 (s a, 0,5H), 4,20 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,85 - 3,57 (m, 4H), 3,48 - 3,34 (m, 1H), 3,04 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 2,52 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,35 - 1,80 (m, 7H), 1,50 - 1,18 (m, 6H); MS (ESI) m/z 474 (M ⁺ + H).
787*	(S)-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,76 (dt, 1H, J = 2,1 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 8,8, 1,2 Hz), 4,39 - 4,37 (m, 1H), 4,19 - 4,17 (m, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 3H), 1,91 - 1,67 (m, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 8H); MS (ESI) m/z 488 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
854	(R)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 - 8,36 (m, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,31 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 4,20 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,23 - 3,21 (m, 1H), 2,99 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,47 - 2,42 (m, 3H), 2,17 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,80 - 1,63 (m, 8H), 1,48 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 515 (M ⁺ + H).
855	(S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 - 8,36 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,51 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,33 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 2,99 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,47 - 2,41 (m, 3H), 2,17 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 1,80 - 1,62 (m, 8H), 1,48 - 1,25 (m, 6H); MS (ESI) m/z 515 (M ⁺ + H).
856	1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)piperidin-4-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,61 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 4,74 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,72 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 3,13 - 2,92 (m, 4H), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,18 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,04 - 1,78 (m, 7H), 1,48 - 0,88 (m, 8H); MS (ESI) m/z 515 (M ⁺ + H).
657*	(R)-2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,35 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 7,4, 1,3 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 11,1, 1,6 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,38 (m, 1H), 4,18 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,76 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,13 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,79 (m, 5H), 1,44 (m, 5H), 1,41 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488 (M + H).
658*	(S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 10,8, 1,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,62 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,54 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,46 (m, 5H), 1,39 (s, 3H); MS (ESI) m/z 501 (M + H).
659*	(S)-2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,43 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,62 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,15 (t, 2H, J = 11,1 Hz), 1,86 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,40 (m, 5H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488 (M + H).

Ejemplo 64. Compuesto comparativo 946: (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-(hidroximetil)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



5

Etapla 1. 4-((4-bromo-2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 431; 1,00 g, 3,41 mmol) en DMF (80 ml). Se le añadió K₂CO₃ (1,67 g, 5,11 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se le añadió 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (685 mg, 3,41 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (840 mg, 61 %).

10

Etapla 2. Clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzaldehído: se disolvió 4-((4-bromo-2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (840 mg, 2,11 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se le añadió HCl 4 M

15

en 1,4-dioxano (1,06 ml, 4,22 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 70 %).

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzaldehído: se disolvió clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzaldehído (500 mg, 1,68 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (5 ml). Se le añadió 2,2-dimetiloxirano (1,49 ml, 16,77 mmol) y K₂CO₃ (116 mg, 0,84 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (620 mg, 99 %), se usó sin más purificación.

Etapa 4. 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzaldehído: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzaldehído (620 mg, 1,67 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (221 µl, 1,67 mmol) lentamente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 40 % ~ 60 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 49 %).

Etapa 5. (5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)metanol: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)benzaldehído (310 mg, 0,83 mmol) en THF (10 ml). A temperatura ambiente, se le añadió NaBH₄ (95 mg, 2,50 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 50 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 64 %).

Etapa 6. 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-(hidroximetil)bifenil-4-carboxilato de etilo: (5-bromo-2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)metanol (200 mg, 0,534 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (125 mg, 0,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (348 mg, 1,07 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 40 % ~ 60 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (146 mg, 59 %).

Etapa 7. Ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-(hidroximetil)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-(hidroximetil)bifenil-4-carboxilato de etilo (146 mg, 0,32 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (66 mg, 1,58 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 87 %).

Etapa 8. Compuesto comparativo 946: ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-(hidroximetil)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (16 mg, 0,14 mmol), EDC (27 mg, 0,14 mmol), HOBt (19 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (25 µl, 0,14 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 42 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 5,50 (s a, 1H), 5,31 - 4,81 (m, 3H), 3,93 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 3,03 (s a, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 3H), 2,23 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 4H), 1,69 (s a, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 - 1,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 530 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 946 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 46 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-(hidroximetil)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 45.

Tabla 45. (* marca el compuesto comparativo)

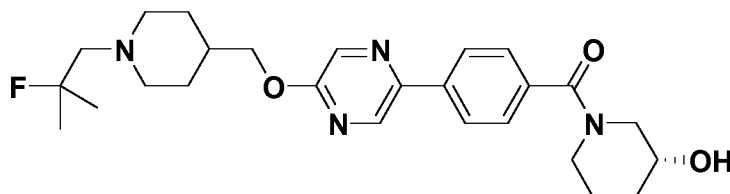
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
947*	(S)-pirrolidin-3-ol	78

Tabla 46. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
------------------	--

947*	(S)-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5'-(hidroximetil)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,77 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 4,61 (s a, 0,5H), 4,48 (s a, 0,5H), 3,93 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 2H), 3,46 (s a, 0,5 Hz), 3,33 (s a, 0,5H), 3,08 (s a, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,18 - 2,00 (m, 4H), 1,99 - 1,81 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 - 1,23 (m, 2H); MS (ESI) m/z 503 (M ⁺ + H).
------	--

Ejemplo 65. Compuesto comparativo 948: (R)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapla 1. 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo: A 2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-yodopirazina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 944; 0,35 g, 0,89 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil) fenilborónico (0,19 g, 1,06 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (0,58 g, 1,78 mmol), se le añadió DME (9 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 59 %).

Etapla 2. Ácido 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvió 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,21 g, 0,52 mmol) y LiOH·H₂O (0,11 g, 2,62 mmol) en THF (2 ml)/H₂O/MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,16 g, 78 %).

Etapla 3. Compuesto comparativo 948: ácido 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (0,04 g, 0,10 mmol), EDCI (0,04 g, 0,20 mmol), HOBt (0,02 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,51 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (R)-piperidin-3-ol (0,02 g, 0,20 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 12 horas. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,02 g, 49 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,98 - 3,25 (m, 5H), 2,97 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,18 - 1,67 (m, 9H), 1,44 - 1,32 (m, 8H); MS (ESI) m/z 471 (M⁺ + H). De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 948 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 48 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 47.

Tabla 47. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
949*	(S)-pirrolidin-3-ol	45
950*	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	40
951*	(S)-piperidin-3-ol	52
1080*	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	62
1081*	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	70

Tabla 48. (* marca el compuesto comparativo)

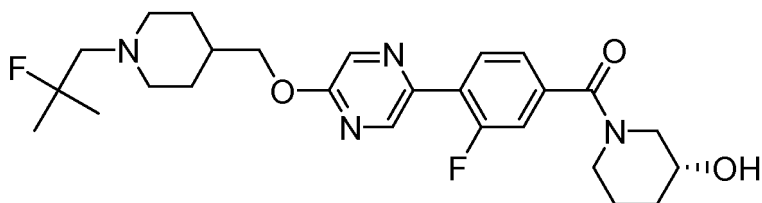
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
949*	(S)-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, J = 52,8 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,82 - 3,43 (m, 5H), 2,97 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,15 (t, 2H, J = 11,6 Hz), 2,10 - 1,53 (m, 5H), 1,44 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 457 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
950*	(S)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,96 (s a, 1H), 5,47 (s a, 1H), 4,81 - 4,80 (m, 1H), 4,20 (d, 2H, J = 3,2 Hz), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 2,97 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,45 - 2,39 (m, 3H), 2,17 - 1,66 (m, 6H), 1,44 - 1,32 (m, 8H); MS (ESI) m/z 484 (M+ + H).
951*	(S)-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,98 - 3,22 (m, 5H), 2,97 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,17 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,78 - 1,67 (m, 7H), 1,44 - 1,32 (m, 8H); MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).
1080*	(R)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 - 8,00 (m, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,27 - 5,29 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,74 - 3,77 (m, 1H), 3,08 - 3,14 (m, 1H), 2,97 - 2,99 (m, 2H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,31 - 2,34 (m, 1H), 2,13 - 2,19 (m, 2H), 1,59 - 1,83 (m, 5H), 1,53 - 1,56 (m, 3H), 1,42 - 1,48 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 498,3 (M+ + H).
1081*	(S)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 - 8,01 (m, 2H), 7,54 - 7,56 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,27 - 5,28 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 2,97 - 2,99 (m, 2H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,31 - 2,35 (m, 1H), 2,13 - 2,18 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 5H), 1,53 - 1,69 (m, 3H), 1,43 - 1,48 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 498,3 (M+ + H).

Ejemplo 66. Compuesto comparativo 982: (R)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

5



Etapa 1. 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo: A 2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-yodopirazina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 944; 0,50 g, 1,27 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,29 g, 1,39 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (0,82 g, 2,54 mmol), se le añadió DME (9 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,24 g, 45 %).

Etapa 2. Ácido 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvió 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,24 g, 0,57 mmol) y LiOH·H₂O (0,12 g, 2,86 mmol) en THF/MeOH (16 ml)/H₂O (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 86 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 982: ácido 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (0,04 g, 0,09 mmol), (R)-piperidin-3-ol (0,01 g, 0,11 mmol), HOBt (0,02 g, 0,19 mmol), EDC (0,03 g, 0,19 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,19 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en

forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 41 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,23 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,27 - 3,95 (m, 5H), 2,98 - 3,01 (m, 2H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 3H), 1,77 - 2,05 (m, 4H), 1,43 - 1,67 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 489,2 (M⁺ + H).

5

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 982 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 50 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 49.

10

Tabla 49. (* marca el compuesto comparativo)

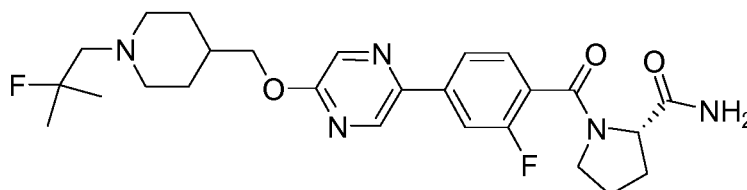
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
983*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	37
984*	(S)-pirrolidin-3-ol	47
985*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	35
1072*	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	57
1073*	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	27

Tabla 50. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
983*	(S)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22 - 7,34 (m, 2H), 4,24 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,35 - 3,96 (m, 5H), 2,97 - 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 - 2,20 (m, 2H), 1,68 - 2,05 (m, 6H), 1,49 - 1,56 (m, 2H), 1,43 - 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 489,2 (M ⁺ + H).
984*	(S)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,36 - 7,53 (m, 2H), 4,51 - 4,63 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,75 - 3,87 (m, 2H), 3,46 - 3,71 (m, 2H), 2,99 - 3,01 (m, 2H), 2,43 - 2,55 (m, 2H), 1,93 - 2,21 (m, 4H), 1,60 - 1,82 (m, 4H), 1,44 - 1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475,2 (M ⁺ + H).
985*	(R)-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,31 (s, 1H), 4,40 - 4,45 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,74 - 3,85 (m, 2H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 2,98 - 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,14 - 2,23 (m, 3H), 1,64 - 1,93 (m, 6H), 1,43 - 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 489,2 (M ⁺ + H).
1072*	(S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,34 - 7,43 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,77 (dd, 1H, J = 7,4, 5,0 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,51-3,64 (m, 2H), 2,97 - 3,00 (m, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 2H), 2,02 - 2,19 (m, 5H), 1,75 - 1,90 (m, 4H), 1,42 - 1,48 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 502,2 (M ⁺ + H).
1073*	(R)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,24 - 5,28 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,71 - 3,74 (m, 1H), 3,09 - 3,16 (m, 1H), 2,99 - 3,01 (m, 2H), 2,43 - 2,48 (m, 2H), 2,29 - 2,32 (m, 1H), 2,14 - 2,20 (m, 2H), 1,43 - 1,83 (m, 10H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 516,2 (M ⁺ + H).

Ejemplo 67. Compuesto comparativo 944: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida

15



Etapas 1. 4-((5-yodopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 431; 2,70 g, 12,54 mmol), 2-bromo-5-yodopirazina (3,57 g, 12,54 mmol) y NaH (0,36 g, 15,05 mmol) en THF a 70 °C (30 ml), seguido de

20

agitación a la misma temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,04 g, 76 %).

Etapa 2. Clorhidrato de 2-yodo-5-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazina: se disolvió 4-((5-yodopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (4,00 g, 9,54 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). A temperatura ambiente, se le añadió solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (11,92 ml, 47,70 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,20 g, 94 %).

Etapa 3. 1-(4-((5-yodopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: A clorhidrato de 2-yodo-5-(piperidin-4-ilmetoxi)pirazina (1,20 g, 3,37 mmol), 2,2-dimetil oxirano (3,00 ml, 33,74 mmol) y K_2CO_3 (2,33 g, 16,87 mmol), se le añadió EtOH (8 ml)/ H_2O (2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,30 g, 98 %).

Etapa 4. 2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-yodopirazina: se disolvió 1-(4-((5-yodopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,30 g, 3,32 mmol) y DAST (0,53 ml, 3,98 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,81 g, 62 %).

Etapa 5. 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de etilo: A 2-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-yodopirazina (250 mg, 0,64 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (162 mg, 0,76 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26 mg, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (414 mg, 1,27 mmol), se le añadió DME (9 ml)/ H_2O (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 0 % ~ 15 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (162 mg, 58 %).

Etapa 6. Ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvió 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de etilo (158 mg, 0,36 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (77 mg, 1,82 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 81 %).

Etapa 7. Compuesto comparativo 944: se le añadió ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (30 mg, 0,07 mmol), EDC (28 mg, 0,15 mmol) y HOBt (20 mg, 0,15 mmol), se disolvió DIPEA (26 μl , 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (17 mg, 0,15 mmol), seguido de agitación durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 / MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 53 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,91 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,33 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 1H), 2,27 - 2,26 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,60 (s, 3H); MS (ESI) m/z 502 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 944 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 52 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 51.

Tabla 51. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
945*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	49
986*	clorhidrato de (S)-piperidin-2-ol	54
987*	(S)-pirrolidin-3-ol	53
988*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	54

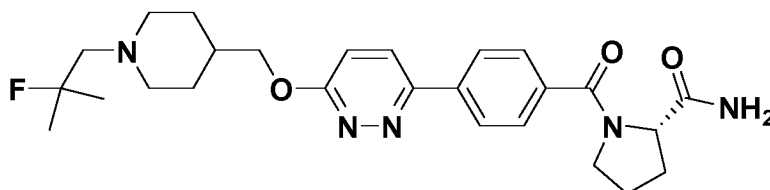
Tabla 52. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
------------------	---

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
945*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,24 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,11 - 4,08 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 3,46 - 3,19 (m, 1H), 3,14 - 2,96 (m, 2H), 2,64 - 2,50 (m, 2H), 2,18 (s a, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 5H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 489 (M ⁺ + H).
986*	(S)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 4,23 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,74 - 4,12 (m, 2H), 3,25 - 3,58 (m, 3H), 3,10 - 3,15 (m, 2H), 2,98 - 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,18 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,62 - 2,03 (m, 6H), 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 489,2 (M ⁺ + H).
987*	(S)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanol RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 4,51 - 4,63 (m, 1H), 4,23 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,42 - 3,86 (m, 3H), 3,33 - 3,36 (m, 1H), 2,98 - 3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 3H), 2,01 - 2,07 (m, 3H), 1,78 - 1,85 (m, 2H), 1,43 - 1,63 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475,2 (M ⁺ + H).
988*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 - 7,74 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,39 - 4,41 (m, 1H), 4,22 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,75 - 3,85 (m, 2H), 3,43 - 3,46 (m, 2H), 3,00 - 2,98 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,14 - 2,24 (m, 3H), 1,67 - 1,92 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489,2 (M ⁺ + H).

Ejemplo 68. Compuesto comparativo 989: (S)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 431; 3,00 g, 13,94 mmol) y NaH (0,50 g, 20,90 mmol) en DMF (100 ml). A 0 °C, se le añadió 3,6-dicloropiridazina (2,49 g, 16,72 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; EtOAc/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,60 g, 56 %).

Etapas 2. Clorhidrato de 3-cloro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)piridazina: se disolvió 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,60 g, 7,93 mmol) y solución 4,0 M en 1,4-dioxano (9,91 ml, 39,66 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, 85 %).

Etapas 3. 1-(4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: A clorhidrato de 3-cloro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)piridazina (0,60 g, 2,27 mmol), 2,2-dimetiloxirano (1,64 g, 22,71 mmol) y K₂CO₃ (0,63 g, 4,54 mmol), se le añadió EtOH (4 ml)/H₂O (4 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,44 g, 64 %).

Etapas 4. 3-cloro-6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazina: se disolvió 1-(4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (0,55 g, 1,84 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (0,26 ml, 2,02 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (0,40 g, 72 %, aceite de color amarillo).

Etapas 5. 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoato de metilo: A 3-cloro-6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazina (0,20 g, 0,66 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,13 g, 0,73 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,07 mmol) y Na₂CO₃ (0,14 g, 1,33 mmol), se le añadió DME (12 ml)/agua

(3 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El

Etapa 6. Ácido 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico: se añadió 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoato de metilo (0,17 g, 0,42 mmol) y LiOH·H₂O (0,04 g, 0,85 mmol) en THF/MeOH (6/3 ml)/agua (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. El concentrado se

Etapa 7. Compuesto comparativo 989: ácido 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico (0,03 g, 0,08 mmol), EDC (0,03 g, 0,16 mmol), HOBT (0,02 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,23 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,01 g, 0,12 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2 mg, 5 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,09 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,97 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,48 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,60 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,45 (m, 9H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 989 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 54 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 53.

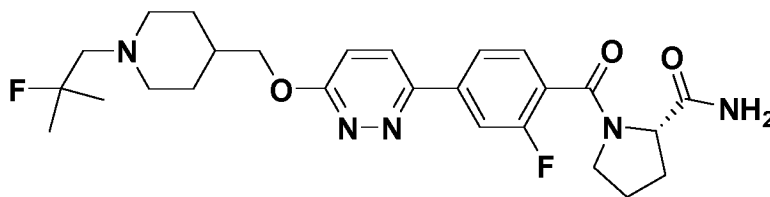
Tabla 53. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
990*	(R)-piperidin-3-ol	54

Tabla 54. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
990*	(R)-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,44 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 4,08 - 3,09 (m, 5H), 2,98 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,87 (m, 7H), 1,42 (m, 9H).

Ejemplo 69. Compuesto comparativo 991: (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoato de etilo: se disolvió 3-cloro-6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 989; 0,20 g, 0,66 mmol), ácido 4-(etoxycarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,16 g, 0,73 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 g, 0,06 mmol) y Na₂CO₃ (0,14 g, 1,33 mmol) en DME (12 ml)/agua (3 ml) a 120 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 20 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,17 g, 59 %).

Etapa 2. Ácido 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico: se añadió 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoato de etilo (0,17 g, 0,39 mmol) y LiOH·H₂O (0,03 g, 0,78 mmol) a THF/MeOH (6/3 ml)/agua (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (2 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,13 g, 81 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 991: ácido 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico (0,03 g, 0,07 mmol), EDC (0,03 g, 0,15 mmol), HOBT (0,02 g, 0,15 mmol) y DIPEA (0,03 g, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,01 g, 0,11 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2 mg, 5 %).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 991 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 56 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 55.

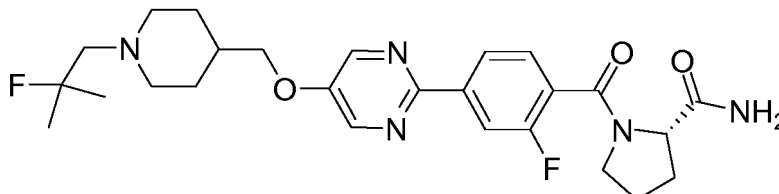
Tabla 55. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
992*	(S)-piperidin-3-ol	57

Tabla 56. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
992*	(R)-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 (m, 3H), 7,51 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,44 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 4,08 - 3,62 (m, 2H), 3,58 - 3,02 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,02 - 1,60 (m, 10H), 1,41 (m, 9H)

Ejemplo 70. Compuesto 1032: (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-((2-cloropirimidin-5-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 431; 2,00 g, 6,82 mmol) en DMF (80 ml). Se le añadió K₂CO₃ (3,33 g, 10,23 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se le añadió 2-cloropirimidin-5-ol (890 mg, 6,82 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,10 g, 94 %).

Etapa 2. Clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)pirimidina: se disolvió 4-((2-cloropirimidin-5-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,10 g, 6,41 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (32,03 ml, 128,12 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 88 %).

Etapa 3. 1-(4-((2-cloropirimidin-5-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)pirimidina (1,50 g, 5,68 mmol), 2,2-dimetiloxirano (5,06 ml, 56,79 mmol) y K₂CO₃ (392 mg, 2,84 mmol) en EtOH (5 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 99 %), se usó sin más purificación.

Etapa 4. 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina: se disolvió 1-(4-((2-cloropirimidin-5-iloxi)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,70 g, 5,67 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (749 µl, 5,67 mmol) lentamente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, 70 %), se usó sin más purificación.

Etapa 5. 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoato de etilo: se añadió 2-cloro-5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (600 mg, 1,99 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (421 mg, 1,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0,10 mmol) y Cs₂CO₃ (1,30 g, 3,98 mmol) a agua (2

ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (480 mg, 55 %).

Etapa 6. Ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoico: se disolvió 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoato de etilo (480 mg, 1,11 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (232 mg, 5,54 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (360 mg, 80 %).

Etapa 7. Compuesto 1032: se le añadió ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoico (40 mg, 0,10 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (23 mg, 0,20 mmol), EDC (38 mg, 0,20 mmol) y HOBt (27 mg, 0,20 mmol), se disolvió DIPEA (35 µl, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 42 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,94 (s a, 1H), 5,56 (s a, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,03 (s a, 2H), 2,51 - 2,45 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 2,16 - 2,01 (m, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 4H), 1,70 - 1,36 (m, 8H); MS (ESI) m/z 502 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1032 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 58 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 57.

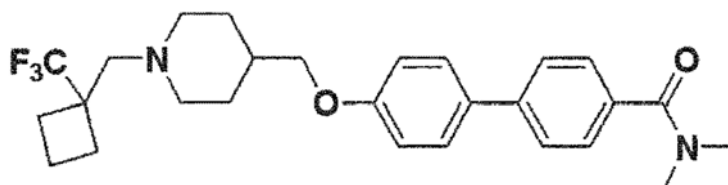
Tabla 57. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1033*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	37
1034*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	39
1035*	(R)-pirrolidin-3-ol	36
1037	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	28

Tabla 58. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1033*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,12 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 6H), 1,69 - 1,62 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 - 1,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489 (M+ + H).
1034*	(S)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 2H), 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,12 - 4,09 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,05 - 1,81 (m, 6H), 1,69 - 1,62 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 - 1,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489 (M+ + H).
1035*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 2H), 8,21 - 8,18 (m, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 4,61 (s a, 0,5H), 4,48 (s a, 0,5H), 3,96 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 0,5H), 3,34 - 3,31 (m, 0,5H), 3,04 (s a, 2H), 2,49 (s a, 2H), 2,20 - 2,00 (m, 6H), 1,99 - 1,85 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS (ESI) m/z 475 (M+ + H).
1037	(R)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 - 8,42 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,32 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,46 (s a, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 3,22 - 3,21 (m, 1H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 3H), 2,19 - 2,17 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 5H), 1,63 - 1,60 (m, 3H), 1,46 (s a, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 516 (M+ + H).

Ejemplo 71. Compuesto comparativo 631: N,N-dimetil-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida



Etapla 1. 4-((4'-hidroxibifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 431; 3,45 g, 9,32 mmol) y ácido 4-hidroxifenilborónico (1,41 g, 10,25 mmol) en dioxano 12 ml. Se le añadió agua 3 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (607 mg, 0,93 mmol) y Cs₂CO₃ (6,07 g, 18,64 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂) y después se volvió a cristalizar con CH₂Cl₂ y hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,50 g, 70 %).

Etapla 2. Clorhidrato de 4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-ol: se disolvió 4-((4'-hidroxibifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,50 g, 6,51 mmol) en CH₂Cl₂ 6 ml. Se le añadió HCl 4 M, 1,79 ml, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, 96 %).

Etapla 3. 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de 4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo: se disolvió clorhidrato de 4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-ol (1,50 g, 4,69 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (946 mg, 5,63 mmol) y PyBOP (3,66 g, 7,04 mmol) en DMF 4 ml. Se le añadió DIPEA (3,63 g, 28,14 mmol). A 50 °C, la reacción se realizó durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,16 g, 42 %).

Etapla 4. 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ol: se disolvió 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de 4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo (1,16 g, 2,67 mmol) en THF seco 15 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH (1 M en THF, 8,03 ml, 8,03 mmol) a gota lentamente, seguido de elevación de la temperatura a 50 °C y agitación durante un día. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (640 mg, 57 %).

Etapla 5. trifluorometanosulfonato de 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo: se disolvió 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ol (640 mg, 1,53 mmol) en CH₂Cl₂ 6 ml. A 0 °C, se le añadió piridina (181 mg, 2,29 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (560 mg, 1,98 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (590 mg, 70 %).

Etapla 6. 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió trifluorometanosulfonato de 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo (200 mg, 0,36 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,02 mmol) y dppp (9 mg, 0,02) en DMSO 3 ml. Se le añadió MeOH 3 ml, seguido de un flujo suficiente de gas CO. Finalmente, se le añadió TEA (184 mg, 1,81 mmol), seguido de agitación a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (105 mg, 62 %).

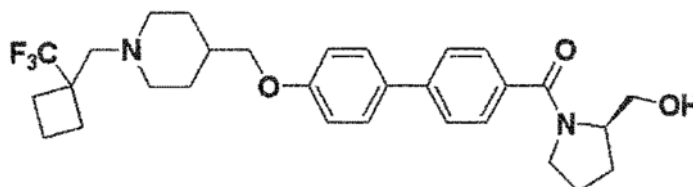
Etapla 7. Ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (105 mg, 0,23 mmol) en THF 2 ml. Se le vertió MeOH 1 ml y H₂O 0,5 ml. Se le añadió LiOH (19 mg, 0,46 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 5 horas. Después de acidificar con HCl 1 N, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (98 mg, 96 %).

Etapla 8. Compuesto comparativo 631: se disolvió ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), clorhidrato de dimetilamina (11 mg, 0,13 mmol) y PyBOP (52 mg, 0,10 mmol) en DMF 0,5 ml. Se le añadió DIPEA (43 mg, 0,34 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 50 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,14 (s, 3H), 3,05 (s,

3H), 2,85 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 475 (M+ + H).

Ejemplo 72. Compuesto comparativo 633: (R)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona



Se disolvió ácido 4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,07 mmol), (R)-prolinol (14 mg, 0,13 mmol) y PyBOP (52 mg, 0,10 mmol) en DMF 0,5 ml, seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se le añadió DIPEA (43 mg, 0,34 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción. El sólido formado se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 47 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (m, 6H), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,46 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,22 (m, 5H), 2,11 (m, 3H), 1,92 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 631 mencionado anteriormente (Etapas 8), los compuestos de la tabla 60 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 59.

Tabla 59. (* marca el compuesto comparativo)

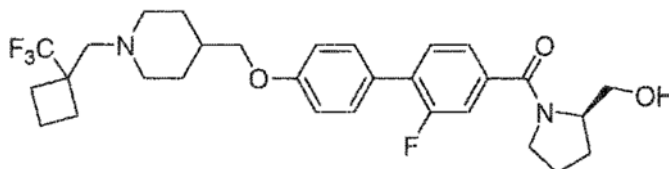
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
632*	(S)-3-pirrolidinol	46
634*	3-hidroxipiperidina	45
635	L-prolinamida	43
636*	2-aminoetanol	57
637*	2-(metilamino)etanol	58
794*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	40
795*	(S)-piperidin-3-ol	40
796*	(R)-pirrolidin-3-ol	44
797*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	43
798	piperidin-4-carboxamida	50

Tabla 60. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
632*	(S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,59 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,04 (m, 4H), 1,87 (m, 4H), 1,31 (m, 2H); MS (ESI) m/z 517 (M+ + H).
634*	(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 3,85 (m, 5H), 3,46 (m, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,96 (m, 10H), 1,46 (m, 3H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H).
635	(S)-1-(4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (m, 5H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,64 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 2,89 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,15 (m, 4H), 2,11 (m, 5H), 1,93 (m, 4H), 1,41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 544 (M+ + H).
636*	N-(2-hidroxietil)-4'-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,67 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,06 (m, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 491 (M+ + H).

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
637*	N-(2-hidroxietil)-N-metil-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,57 (m, 7H), 3,12 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,04 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 505 (M+ + H).
794*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,85 (m, 4H), 3,45 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,96 (m, 11H), 1,46 (m, 3H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H).
795*	(S)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,86 (m, 4H), 3,44 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,98 (m, 11H), 1,44 (m, 3H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H).
796*	(R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona MS (ESI) m/z 517 (M+ + H).
797*	(S)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,57 (s, 0,5H), 4,44 (s, 0,5H), 3,79 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,92 (m, 10H), 1,80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H).
798	1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,70 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,71 (m, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,96 (m, 11H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 558 (M+ + H).

Ejemplo 73. Compuesto comparativo 917: (R)-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



5

Etapla 1. 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: A 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 842; 0,78 g, 1,92 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,45 g, 2,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,25 g, 3,84 mmol), se le añadió DME (9 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 100 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,54 g, 59 %).

10

15

Etapla 2. Ácido 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,54 g, 1,13 mmol) y LiOH·H₂O (0,23 g, 5,68 mmol) en THF/MeOH (16 ml)/H₂O (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,50 g, 94 %).

20

Etapla 3. Compuesto 917: ácido 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,07 g, 0,15 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,01 g, 0,18 mmol), HOBt (0,04 g, 0,30 mmol), EDC (0,05 g, 0,30 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,30 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano/metanol = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 69 %).

25

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,51 (m, 3H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 6,99 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,75 (s, 1H), 4,40 - 4,45 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 4H), 3,51 - 3,65 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 5H), 1,87 - 2,11 (m, 6H), 1,72 - 1,83 (m, 4H), 1,43 - 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 549,2 (M+ + H).

30

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 917 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 62 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 61.

5

Tabla 61. (* marca el compuesto comparativo)

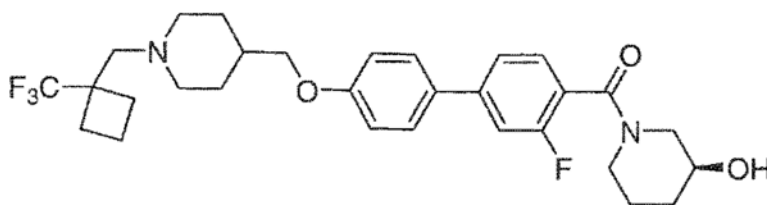
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
918	L-prolinamida	58
919*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	67
920*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	76
921*	(S)-pirrolidin-3-ol	54

Tabla 62. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
918	(S)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 - 7,51 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,98 - 7,00 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,81 (dd, 1H, J = 7,4, 5,2 Hz), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,56 - 3,69 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,46 - 2,52 (m, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 4H), 1,91 - 2,16 (m, 5H), 1,80 - 1,90 (m, 5H), 1,40 - 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 562,3 (M+ + H).
919*	(R)-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 3H), 3,37 - 3,62 (m, 3H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 4H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 4H), 1,80 - 1,89 (m, 3H), 1,57 - 1,78 (m, 4H), 1,39 - 1,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 549,3 (M+ + H).
920*	(S)-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 - 7,50 (m, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 6,97 - 7,00 (m, 2H), 3,79 - 3,95 (m, 3H), 3,34 - 3,67 (m, 3H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 4H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 1,82 - 1,99 (m, 4H), 1,77 - 1,81 (m, 4H), 1,50 - 1,64 (m, 3H), 1,40 - 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 549,3 (M+ + H).
921*	(S)-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 - 7,53 (m, 3H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 2H), 4,51 - 4,63 (m, 1H), 3,77 - 3,87 (m, 4H), 3,50 - 3,71 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,11 - 2,21 (m, 6H), 1,66 - 1,89 (m, 4H), 1,40 - 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 535,2 (M+ + H).

Ejemplo 74. Compuesto comparativo 842: (S)-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

10



Etapla 1. 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 498; 2,00 g, 6,52 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml). Se le añadió EDC (2,50 g, 13,05 mmol), HOBt (1,76 g, 13,05 mmol), DIPEA (2,31 ml, 13,05 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (1,09 g, 6,52 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/4) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,10 g, 76 %).

15

20

Etapla 2. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina: se disolvió 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (812 mg, 1,93 mmol) en THF (10 ml). Se le añadió solución 2,0 M de complejo borano dimetil sulfuro en THF (4,83 ml, 9,66 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/8) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (480 mg, 61 %).

25

Etapla 3. 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: A 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (480 mg, 1,18 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (300 mg, 1,42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (97 mg, 1,42 mmol) y Cs₂CO₃ (770 mg, 2,36 mmol), se le añadió DME (6 ml)/ H₂O (2 ml) y se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1/7) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 42 %).

Etapla 4. Ácido 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (250 mg, 0,51 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió LiOH·H₂O (106 mg, 2,53 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (201 mg, 85 %).

Etapla 5. Compuesto comparativo 842: se le añadió ácido 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (40 mg, 0,09 mmol), EDC (33 mg, 0,17 mmol) y HOBt (23 mg, 0,17 mmol), se disolvió DIPEA (30 µl, 0,17 mmol) en clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol (24 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), seguido de agitación durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 50 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,26 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,11 - 3,94 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 10,9 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 10H), 1,99 - 1,63 (m, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 549 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 842 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 64 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 63.

Tabla 63. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
843	(S)-pirrolidin-3-carboxamida	41
844*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	42
845*	(S)-pirrolidin-3-ol	32
846*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	50

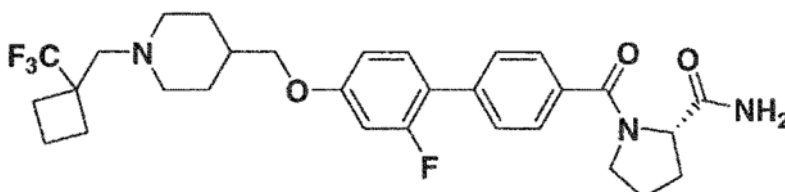
Tabla 64. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
843	(S)-1-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 5,52 (s a, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,50 - 2,46 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 4H), 2,14 - 2,11 (m, 4H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 3H), 1,68 (s a, 1H), 1,46 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 562 (M ⁺ + H).
844*	(R)-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,79 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,84 - 3,81 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 5H), 2,18 - 1,99 (m, 3H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 4H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 549 (M ⁺ + H).
845*	(S)-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,79 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,35 (m, 1H), 2,91 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,55 (s, 2H), 2,28 - 2,22 (m, 4H), 2,19 - 2,01 (m, 5H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 4H), 1,49 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 535 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
846*	(R)-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,26 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,11 - 3,94 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 10,9 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 10H), 1,99 - 1,63 (m, 3H), 1,49 - 1,34 (m, 3H); MS (ESI) m/z 549 (M ⁺ + H).

Ejemplo 75. Compuesto 833: (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-((2-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 704; 3,7 g, 9,53 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (1,31 g, 9,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (778 mg, 0,95 mmol), Na₂CO₃ (2,02 g, 19,06 mmol) en DME 15 ml y agua 5 ml y después se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,8 g, 73 %).

Etapa 2. Clorhidrato de 2'-fluoro-4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-ol: se disolvió 4-((2-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,8 g, 6,97 mmol) en CH₂Cl₂ 15 ml. Se le añadió HCl 4 M, 2,09 ml, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, 97 %).

Etapa 3. 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo: se disolvió clorhidrato de 2'-fluoro-4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-ol (1,5 g, 4,44 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (1,12 g, 6,66 mmol) y BOP (3,93 g, 8,88 mmol) en DMF 6 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió TEA (1,35 g, 13,32 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (40 g cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (580 mg, 29 %).

Etapa 4. 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ol: se disolvió 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo (1,38 g, 2,23 mmol) en THF seco 20 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (6,88 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con un poco de agua y después se extrajo con una cantidad en exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (12 g cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc al 15-20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (980 mg, 97 %).

Etapa 5. Trifluorometanosulfonato de 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo: se disolvió 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ol (980 mg, 2,24 mmol) en CH₂Cl₂ seco 6 ml. Se le añadió piridina (266 mg, 3,36 mmol). Y a continuación, se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (266 mg, 3,36 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para retirar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (880 mg, 69 %).

Etapa 6. 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió trifluorometanosulfonato de 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo (880 mg, 1,55 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,08 mmol) y dppp (40 mg, 0,09 mmol) en DMSO 6 ml. Se le añadió MeOH 6 ml, seguido de suficiente infusión de monóxido de carbono (CO). Y a continuación, se le añadió TEA

(782 mg, 7,73 mmol), seguido de agitación a 120 °C durante 6 horas. Después de filtrar a través de Celite, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para retirar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (470 mg, 63 %).

Etapa 7. Ácido 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (470 mg, 0,98 mmol) en THF/MeOH/H₂O = 6/3/2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (82 mg, 1,96 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, seguido de ajuste del pH a menos de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (410 mg, 89 %).

Etapa 8. Compuesto 833: ácido 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (40 mg, 0,09 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (15 mg, 0,13 mmol) y BOP (76 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió TEA (26 mg, 0,26 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 45 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 6,99 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,82 (t, 2H, J = 2,1 Hz), 3,83 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,58 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 2,30 (m, 4H), 2,09 (m, 5H), 1,89 (m, 5H), 0,98 (m, 2H)

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 833 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 66 se sintetizaron usando ácido 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 65.

Tabla 65. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
834*	(R)-piperidin-3-ol	50
835*	(S)-pirrolidin-3-ol	41
836*	(S)-piperidin-3-ol	46
877	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	61
878	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	55
882	Clorhidrato de (R)-piperidin-3-carboxamida	69

Tabla 66. (* marca el compuesto comparativo)

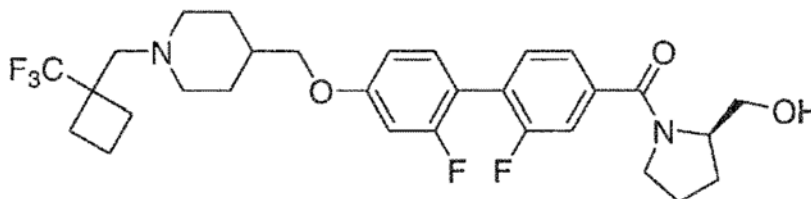
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
834*	(R)-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,73 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,96 (m, 12H), 1,26 (m, 2H).
835*	(S)-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (m, 4H), 7,34 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,73 (m, 2H), 4,58 (s, 0,5H), 4,44 (s, 0,5H), 3,83 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,07 (m, 9H), 1,42 (m, 2H).
836*	(S)-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 6,76 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,94 (m, 10H), 1,26 (m, 4H).
877	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 - 7,44 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 6,81 - 6,68 (m, 2H), 3,84 (d, 3H, J = 5,8 Hz), 3,12 (t, 1H, J = 13,1 Hz), 2,91 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 2,55 (s, 2H), 2,35 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,30 - 1,35 (m, 19H); MS (ESI) m/z 576 (M ⁺ + H).
878	(S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,64 - 7,43 (m, 4H), 7,35 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 6,83 - 6,67 (m, 2H), 3,84 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 12,7 Hz), 2,91 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 2,55 (s, 2H), 2,35 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,30 - 1,37 (m, 19H); MS (ESI) m/z 576 (M ⁺ + H).

(continuación)

Tabla 67. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
882	(R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,81 - 6,68 (m, 2H), 3,84 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 - 1,36 (m, 20H); MS (ESI) m/z 576 (M ⁺ + H).

Ejemplo 76. Compuesto comparativo 908: (2,2'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapa 1. 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 704; 2,60 g, 8,00 mmol), DIPEA (2,77 ml, 16,01 mmol), HOBt (2,16 g, 16,01 mmol), EDC (3,07 g, 16,01 mmol) y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (1,61 g, 9,61 mmol) en DMF (30 ml) a 60 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,83 g, 80 %).

Etapa 2. 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil) piperidina: se disolvió 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (1,40 g, 3,33 mmol) en THF (30 ml). A 0 °C, se le añadió BH₃·SMe₂ 2,0 M en THF (8,3 ml, 16,66 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 5 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,84 g, 67 %).

Etapa 3. 2,2'-difluoro-4'-((4-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: A 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (0,80 g, 1,89 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,44 g, 2,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,23 g, 3,78 mmol), se le añadió DME (9 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,39 g, 42 %).

Etapa 4. Ácido 2,2'-difluoro-4'-((4-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2,2'-difluoro-4'-((4-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,39 g, 0,78 mmol) y LiOH·H₂O (0,16 g, 3,92 mmol) en THF/MeOH (20 ml)/H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 55 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 908: ácido 2,2'-difluoro-4'-((4-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,08 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,01 g, 0,09 mmol), HOBt (0,02 g, 0,16 mmol), EDC (0,03 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,16 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, 4 g, metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 57 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 11,9, 2,4 Hz), 4,40 - 4,44 (m, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 4H), 3,53 - 3,64 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 4H), 1,65 - 2,11 (m, 10H), 1,40 - 1,48 (m, 2H), 1,25 - 1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567,2 (M⁺ + H).

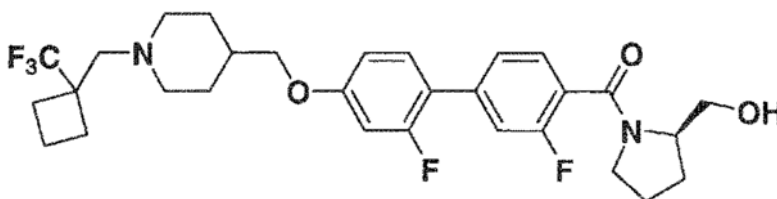
De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 908 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 68 se sintetizaron usando ácido 2,2'-difluoro-4'-((4-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 67.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
909	L-prolinamida	52
910*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	74
911*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	76

Tabla 68. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
909	(2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,29 - 7,45 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 11,9, 2,4 Hz), 5,55 (s, 1H), 4,80 (dd, 1H, J = 7,6, 5,0 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,58 - 3,67 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,44 - 2,47 (m, 1H), 2,19 - 2,28 (m, 4H), 1,71 - 2,14 (m, 10H), 1,39 - 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 580,3 (M ⁺ + H).
910*	(2,2'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,41 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 11,9, 2,4 Hz), 3,83 - 3,97 (m, 4H), 3,36 - 3,59 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 4H), 1,80 - 2,11 (m, 10H), 1,35 - 1,46 (m, 2H), 1,26 - 1,34 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567,3 (M ⁺ + H).
911*	(2,2'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,41 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 11,9, 2,4 Hz), 3,78 - 3,96 (m, 3H), 3,32 - 3,62 (m, 3H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 4H), 1,68 - 2,11 (m, 10H), 1,58 - 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567,3 (M ⁺ + H).

Ejemplo 77. Compuesto comparativo 912: (R)-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapa 1. 2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo: A 4-((4-bromo-3-fluorofenoxi)metil)-1-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 908; 0,80 g, 1,89 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,48 g, 2,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,23 g, 3,78 mmol), se le añadió DME (9 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,70 g, 75 %).

Etapa 2. Ácido 2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (0,70 g, 1,36 mmol) y LiOH·H₂O (0,28 g, 6,84 mmol) en THF/MeOH (20 ml)/H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,66 g, 99 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 912: ácido 2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,07 g, 0,14 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,01 g, 0,17 mmol), HOBt (0,03 g, 0,29 mmol), EDC (0,05 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, 90 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 12,7, 2,3 Hz), 4,78 - 4,79 (s, 1H), 4,40 - 4,44 (m, 1H), 3,75 - 3,84 (m, 4H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 5H), 2,01 - 2,11 (m, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 2H), 1,82 - 1,89 (m, 4H), 1,64 - 1,79 (m, 2H), 1,42 - 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567,3 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 912 descrito anteriormente, los compuestos de la

tabla 70 se sintetizaron usando ácido 2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 69.

Tabla 69. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
913	L-prolinamida	81
914*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	97
915*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	14
916*	(S)-pirrolidin-3-ol	98

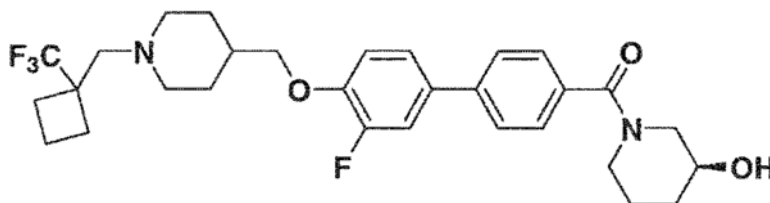
5

Tabla 70. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
913	(S)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 - 7,50 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 12,7, 2,3 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,80 (dd, 1H, J = 8,0, 4,1 Hz), 3,95 - 4,12 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,41 - 3,58 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,38 - 2,41 (m, 1H), 2,21 - 2,27 (m, 5H), 2,19 - 2,18 (m, 5H), 1,78 - 1,93 (m, 3H), 1,41 - 1,48 (m, 2H), 1,24 - 1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 580,3 (M+ + H).
914*	(R)-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il) (3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 12,7, 2,4 Hz), 3,95 - 4,12 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 - 3,61 (m, 1H), 3,11 - 3,37 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 4H), 1,79 - 2,11 (m, 9H), 1,42 - 1,48 (m, 2H), 1,32 - 1,30 (m, 4H); MS (ESI) m/z 567,3 (M+ + H).
915*	(S)-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il) (3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 12,6, 2,3 Hz), 3,94 - 4,14 (m, 1H), 3,83 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,37 - 3,62 (m, 1H), 3,14 - 3,29 (m, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 4H), 1,79 - 2,11 (m, 10H), 1,40 - 1,48 (m, 3H), 1,26 - 1,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567,2 (M+ + H).
916*	(S)-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il) (3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 3H), 6,70-6,79 (m, 2H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 3,78 - 3,84 (m, 3H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 2,89 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,22 - 2,30 (m, 5H), 2,01 - 2,19 (m, 5H), 1,86 - 1,99 (m, 1H), 1,79 - 1,82 (m, 3H), 1,39 - 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 553,3 (M+ + H).

Ejemplo 78. Compuesto comparativo 883: (S)-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il) (3-hidroxipiperidin-1-il)metanona

10



Etapa 1. 4-((3-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 725; 3,75 g, 9,67 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (1,33 g, 9,67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (789 mg, 0,97 mmol) y Na₂CO₃ (2,04 g, 19,32 mmol) en DME 15 ml y agua 5 ml y después se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,90 g, 75 %).

15

20

Etapa 2. Clorhidrato de 3'-fluoro-4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-ol: se disolvió 4-((3-fluoro-4'-hidroxibifenil-4-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,90 g, 7,22 mmol) en CH₂Cl₂ 15 ml. Se le añadió HCl 4 M, 2,17 ml, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,40 g, 98 %).

25

Etapa 3. 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo: se disolvió clorhidrato de 3'-fluoro-4'-(piperidin-4-ilmetoxi)bifenil-4-ol (0,83 g, 2,46 mmol),

ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (0,62 g, 3,69 mmol) y BOP (2,17 g, 4,93 mmol) en DMF 6 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió TEA (0,75 g, 7,39 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (40 g cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 45 %).

Etapa 4. 3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ol: se disolvió 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato de 3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo (672 mg, 1,12 mmol) en THF seco 15 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (3,35 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con un poco de agua y después se extrajo con una cantidad en exceso de EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (12 g cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc al 15-20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (485 mg, 99 %).

Etapa 5. Trifluorometanosulfonato de 3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo: se disolvió 3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ol (485 mg, 1,11 mmol) en CH₂Cl₂ seco 6 ml. Se le añadió piridina (132 mg, 1,66 mmol). Y a continuación, se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (401 mg, 1,44 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para retirar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (395 mg, 62 %).

Etapa 6. 3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió trifluorometanosulfonato de 3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-ilo (785 mg, 1,38 mmol), Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,07 mmol) y dppp (35 mg, 0,08 mmol) en DMSO 3 ml. Se le añadió MeOH 2 ml, seguido de suficiente infusión de monóxido de carbono (CO). se le añadió TEA (697 mg, 6,89 mmol), seguido de agitación a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para retirar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 57 %).

Etapa 7. Ácido 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (420 mg, 0,88 mmol) en THF/MeOH/H₂O = 6/3/2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (73 mg, 1,75 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH por debajo de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 93 %).

Etapa 8. Compuesto comparativo 883: ácido 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), EDC (33 mg, 0,22 mmol), HOBt (29 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (42 mg, 32 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió (S)-piperidin-3-ol (16 mg, 0,16 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (4 g cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 59 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,00 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,90 (m, 4H), 3,59 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,98 (m, 10H), 1,24 (m, 3H); MS (ESI) m/z 549 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 883 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 72 se sintetizaron usando ácido 2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 71.

Tabla 71. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
837	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	47
838*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	44
839*	(S)-pirrolidin-3-ol	52
840*	(R)-piperidin-3-ol	42
884	clorhidrato de (S)-piperidin-3-carboxamida	48
885	Clorhidrato de (R)-piperidin-3-carboxamida	50

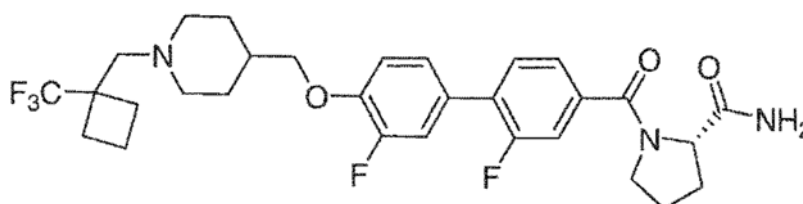
(continuación)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
886	Clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	61
887	clorhidrato de (S)-piperidin-2-carboxamida	56

Tabla 72. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
837	(S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,82 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,58 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,13 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,26 (m, 2H).
838*	(R)-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,03 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,94 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,78 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,98 (m, 8H), 1,42 (m, 2H).
839*	(S)-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,58 (s, 0,5H), 4,45 (s, 0,5H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,64 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,91 (d, 2H, J = 11,0 Hz), 2,81 (s, 0,5H), 2,72 (s, 0,5H), 2,55 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,04 (m, 10H), 1,46 (m, 2H).
840*	(R)-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,92 (m, 4H), 3,57 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,04 (m, 10H), 1,85 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).
884	(S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,75 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,77 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,54 - 1,46 (m, 16H), 1,12 (m, 2H).
885	(R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,80 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,63 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,22 - 1,62 (m, 16H), 1,43 (m, 3H).
886	(R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,31 (m, 2H), 7,01 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,75 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,77 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,54 - 1,61 (m, 15H), 1,20 (m, 3H); MS (ESI) m/z 576 (M + H).
887	(S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,49 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,78 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,97 - 1,24 (m, 14H); MS (ESI) m/z 576 (M + H).

Ejemplo 79. Compuesto 847: (S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. (4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 725; 3,90 g, 12,01 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se le añadió EDC (4,61 g, 24,03 mmol), HOBT (3,25 g, 24,03 mmol), DIPEA (4,25 ml, 24,03 mmol), ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (2,02 g, 12,01 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante un día. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua y se

extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica obtenida se extrajo con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexano} = 30\% \sim 70\%$) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,10 g, 58 %).

Etapa 2. 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil) piperidina: se disolvió 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil) ciclobutil)metanona (2,28 g, 5,20 mmol) en THF (50 ml). A 0°C , Se le añadió solución 2,0 M de complejo borano dimetil sulfuro en THF (13,01 ml, 26,01 mmol), seguido de agitación a 50°C durante 5 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexano} = 20\% \sim 80\%$) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 68 %).

Etapa 3. 2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: A 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (800 mg, 1,89 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (448 mg, 2,26 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (154 mg, 0,19 mmol) y CS_2CO_3 (1,23 g, 3,77 mmol), se le añadió DME (6 ml)/ H_2O (2 ml), La mezcla se calentó a 110°C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexano} = 30\% \sim 70\%$) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (535 mg, 57 %).

Etapa 4. Ácido 2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (535 mg, 1,08 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (226 mg, 5,38 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 76 %).

Etapa 5. Compuesto 847: ácido 2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (50 mg, 0,10 mmol), EDC (40 mg, 0,21 mmol), HOBt (28 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (37 μl , 0,21 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml). Se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (24 mg, 0,21 mmol), seguido de agitación durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95\% \sim 5\%$) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43 mg, 71 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,91 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 4,81 - 4,78 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,16 - 1,98 (m, 5H), 1,96 - 1,91 (m, 4H), 1,90 - 1,73 (s a, 1H), 1,48 - 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 580($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 847 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 74 se sintetizaron usando ácido 2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 73.

Tabla 73. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
848*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	66
849*	(R)-pirrolidin 2-ilmetanol	68
850*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	64
851*	(S)-pirrolidin-3-ol	61

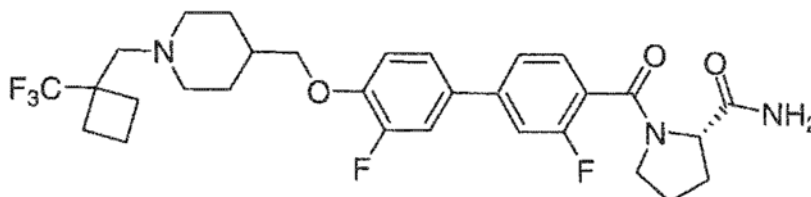
Tabla 74. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
848*	(R)-(2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 - 7,22 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 3,93 - 3,79 (m, 3H), 3,74 (s a, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 3H), 2,90 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 8H), 1,90 - 1,61 (s a, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
849*	(R)-(2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 - 7,26 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,71 (s a, 1H), 4,44 - 4,42 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 5H), 2,11 - 1,83 (m, 8H), 1,70 - 1,65 (m, 2H), 1,46 - 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567 (M+ + H).
850*	(S)-(2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,33 - 7,22 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 3,93 - 3,79 (m, 3H), 3,74 (s a, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 3H), 2,90 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 8H), 1,90 - 1,61 (s a, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567 (M+ + H).
851*	(S)-(2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 - 7,26 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,79 - 3,77 (m, 1H), 3,71 - 3,49 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 11,3 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,18 - 1,92 (m, 5H), 1,91 - 1,83 (m, 4H), 1,66 (s, 1H), 1,48 - 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 553 (M+ + H).

Ejemplo 80. Compuesto 901: (S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonyl)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo: A 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 847; 627 mg, 1,48 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (345 mg, 1,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (121 mg, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (963 mg, 2,96 mmol), se le añadió DME (6 ml)/H₂O (2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (580 mg, 76 %).

Etapas 2. Ácido 3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de etilo (580 mg, 1,13 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió LiOH·H₂O (238 mg, 5,67 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 91 %).

Etapas 3. Compuesto 901: ácido 3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (60 mg, 0,12 mmol), EDC (48 mg, 0,25 mmol), HOBt (34 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (44 µl, 0,25 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml). Se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (28 mg, 0,25 mmol), seguido de agitación durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,41 - 7,27 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,93 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,55 - 3,53 (m, 1H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 4H), 2,15 - 1,82 (m, 10H), 1,46 - 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 580 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 901 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 76 se sintetizaron usando ácido 3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 75.

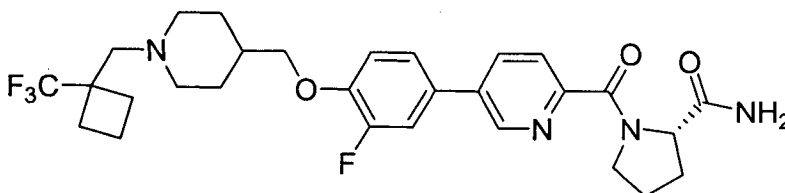
Tabla 75. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
902*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	66
903*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	62
904*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	55
905*	(S)-pirrolidin-3-ol	61
936*	1-(piperazin-1-il)etanona	79

Tabla 76. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
902*	(R)-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,07 (s a, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,10 - 1,83 (m, 10H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 3H); MS (ESI) m/z 567 (M+ + H).
903*	(R)-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 3H), 7,03 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,77 (s a, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J = 11,1 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 5H), 2,19 - 1,69 (m, 10H), 1,46 - 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 567 (M+ + H).
904*	(S)-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,38 - 7,23 (m, 4H), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,07 (s a, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,10 - 1,83 (m, 10H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 3H); MS (ESI) m/z 567 (M+ + H).
905*	(S)-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 4H), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,19 - 1,83 (m, 9H), 1,71 (s a, 1H), 1,46 - 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 553 (M+ + H).
936*	1-(4-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperazin-1-il)etanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 3H), 7,03 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,92 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,39 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,28 - 1,83 (m, 13H), 1,67 (s a, 1H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,39 - 1,38 (m, 1H); MS (ESI) m/z 594 (M+ + H).

Ejemplo 81. Compuesto 906: (S)-1-(5-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo: A 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 847; 856 mg, 2,02 mmol), ácido 6-metoxicarbonilpiridin-3-ilborónico (402 mg, 2,22 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (165 mg, 0,20 mmol) y Cs₂CO₃ (1,31 g, 4,04 mmol), se le añadió DME (6 ml)/H₂O (2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 8 %).



Etapas 1. 5-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo: A 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 847; 856 mg, 2,02 mmol), ácido 6-metoxicarbonilpiridin-3-ilborónico (402 mg, 2,22 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (165 mg, 0,20 mmol) y Cs₂CO₃ (1,31 g, 4,04 mmol), se le añadió DME (6 ml)/H₂O (2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 8 %).

Etapas 2. Ácido 5-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico: se disolvió 5-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinato de metilo (80 mg, 0,17 mmol)

en THF (10 ml) y H₂O (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió LiOH·H₂O (35 mg, 0,83 mmol), seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 77 %).

Etapa 3. Compuesto 906: ácido 5-(3-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico (60 mg, 0,12 mmol), EDC (48 mg, 0,25 mmol), HOBT (34 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (44 µl, 0,25 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml). Se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (28 mg, 0,25 mmol), seguido de agitación durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 64 %).
RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,09 - 7,91 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 6,94 (s a, 0,5H), 6,53 (s a, 0,5H), 5,53 (s a, 1H), 5,06 - 5,05 (m, 0,5H), 4,86 - 4,83 (m, 0,5H), 4,07 - 3,82 (m, 3H), 2,90 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,41 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 1,78 (m, 15H), 1,48 - 1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 563 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 906 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 78 se sintetizaron usando ácido 5-(3-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolínico y el reactivo de la tabla 77.

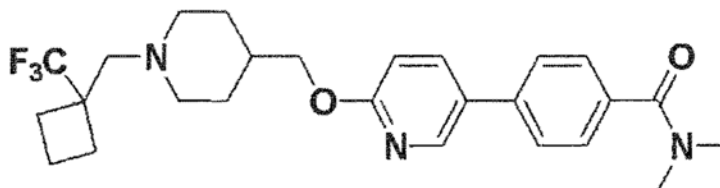
Tabla 77. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
907*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	48

Tabla 78. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN 1H, MS (ESI)
907*	(R)-(5-(3-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)piridin-2-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 - 8,70 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 5,72 (s, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,93 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,28 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 2,99 - 2,89 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,28 - 1,83 (m, 12H), 1,70 - 1,60 (m, 3H), 1,48 - 1,40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).

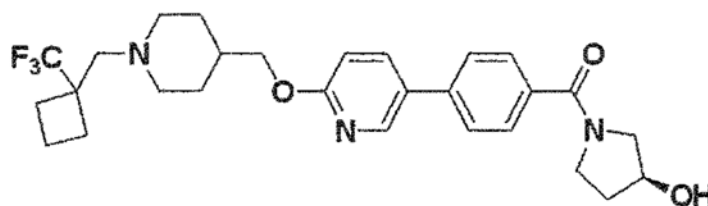
Ejemplo 82. Compuesto comparativo 576: N,N-dimetil-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzamida



se disolvió ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 574; 20 mg, 0,05 mmol), dimetilamina (4 mg, 0,09 mmol), EDC (17 mg, 0,09 mmol) y HOBT (12 mg, 0,09 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió DIPEA (11 mg, 0,09 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 42 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,52 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,14 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,90 (m, 7H), 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 476 (M⁺ + H).

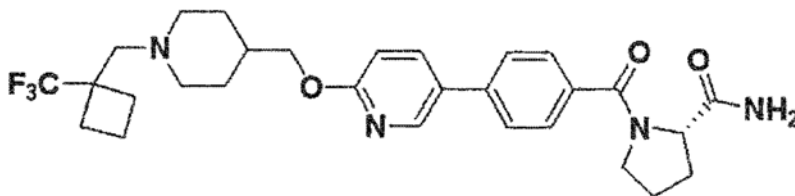
Ejemplo 83. Compuesto comparativo 578: (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona



se disolvió ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 574; 30 mg, 0,07 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (11 mg, 0,13 mmol) y BOP (59 mg, 0,13 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió (13 mg, 0,13 mmol). A 50 °C, la reacción se realizó durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5-10 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 38 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,58 (m, 1H), 4,19 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,81 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 518 (M⁺ + H).

Ejemplo 84. Compuesto 581: (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Se disolvieron ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 574; 50 mg, 0,11 mmol), L-prolinamida (26 mg, 0,22 mmol), EDC (43 mg, 0,22 mmol) y HOBt (30 mg, 0,22 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió DIPEA (29 mg, 0,22 mmol). A 60 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 66 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,60 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 7,00 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,54 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 2,88 - 2,65 (m, 2H), 2,52 - 2,47 (m, 2H), 2,22 - 1,79 (m, 15H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 545 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 581 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 80 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 79.

Tabla 79. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
579*	(R)-prolinol	30
588*	piperidin-4-il metanol	71
595*	3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina	45
671*	D-prolinamida	41
672*	clorhidrato de (S)-3-hidroxipiperidina	48
673*	clorhidrato de (R)-3-hidroxipiperidina	44

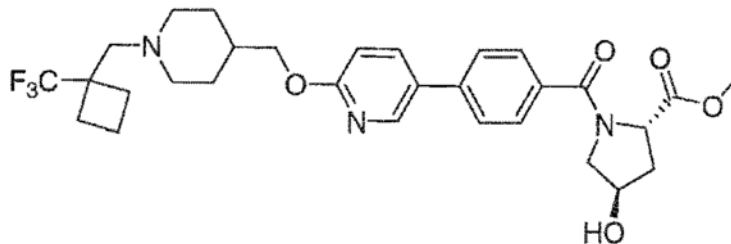
Tabla 80. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
579*	(R)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,56 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,94 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,20 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,11 (m, 5H), 2,04 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 532 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
588*	(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,51 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,78 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,20 - 2,70 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,15 - 1,65 (m, 11H), 1,49 - 1,20 (m, 4H); MS (ESI) m/z 546 (M+ + H).
595*	(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,60 (m, 4H), 6,86 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,10 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,21 (m, 4H), 2,90 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,53 (s, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,47 (m, 2H); MS (ESI) m/z 623 (M+ + H).
671*	(R)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,60 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,99 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,44 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,53 - 2,49 (m, 3H), 2,24 - 2,18 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 5H), 2,00 - 1,80 (m, 5H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 545 (M+ + H).
672*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,53 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,20 (m, 2H), 4,05 - 3,20 (m, 15H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 4H), 2,15 - 1,75 (m, 9H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).
673*	(S)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,53 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,20 (m, 2H), 4,05 - 3,20 (m, 15H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 4H), 2,15 - 1,75 (m, 9H), 1,75 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).

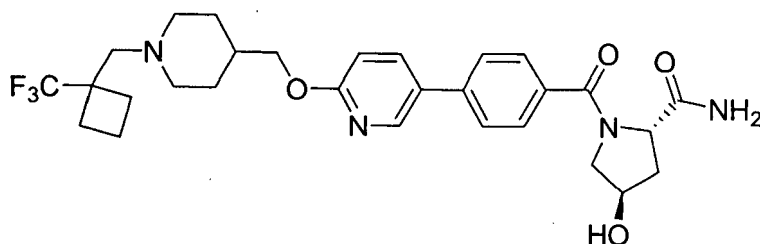
Ejemplo 85. Compuesto comparativo 931: 4-hidroxi-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo



Ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 574; 300 mg, 0,67 mmol), clorhidrato de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (182 mg, 1,00 mmol), EDC (257 mg, 1,34 mmol), HOBt (181 mg, 1,34 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,34 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; EtOAc/hexano = 5% a 80 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 65 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,85 - 3,61 (m, 6H), 3,02 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,40 - 2,11 (m, 8H), 2,10 - 1,79 (m, 5H), 1,57 (m, 2H); MS (ESI) m/z 576 (M+ + H).

Ejemplo 86. Compuesto 933: (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida

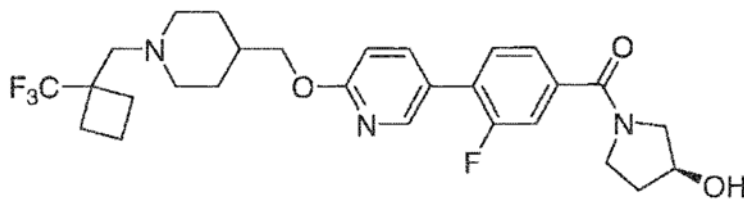


Etapa 1. Ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico: se disolvieron 4-hidroxi-1-(4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo (400 mg, 0,70 mmol) y LiOH·H₂O (58 mg, 1,39 mmol) en THF (10 ml)/H₂O (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El concentrado se añadió con solución acuosa 1 M de HCl y se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

Etapa 2. Compuesto 933: Se disolvieron ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico (400 mg, 0,71 mmol), cloruro de amonio (57 mg, 1,07 mmol), EDC (205 mg, 1,07 mmol), HOBt (144 mg, 1,07 mmol) y DIPEA (18 mg, 1,43 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua (10 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (110 mg, 28 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃ + MeOD) δ 8,33 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,22 (a, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,97 (a, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,60 - 1,65 (m, 16H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 561 (M⁺ + H),

Ejemplo 87. Compuesto comparativo 715: (S)-(3-fluoro-4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



Etapa 1. 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)pirrolidin-4-carboxilato de etilo: ácido 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (500 mg, 2,97 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (514 mg, 3,27 mmol), EDC (1,14 g, 5,94 mmol) y HOBt (803 mg, 5,95 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ 10 ml. Se le añadió DIPEA (1,05 ml, 5,95 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída se secó sobre MgSO₄ y después se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (850 mg, 93 %).

Etapa 2. (1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metanol: se disolvió 1-(1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxil)pirrolidin-4-carboxilato de etilo (1,73 g, 5,63 mmol) en THF seco 40 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (1 M en THF, 28,15 ml, 28,15 mmol) lentamente. A 50 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,4 g, 99 %).

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió (1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metanol (760 mg, 3,02 mmol) en THF 10 ml. A 0 °C, se le añadió NaH (109 mg, 4,54 mmol) lentamente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A 0 °C, se le añadió 2,5-dibromopiridina (788 mg, 3,32 mmol) en THF lentamente. A 50 °C, la reacción se realizó durante 10 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,10 g, 89 %).

Etapa 4. 3-fluoro-4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (550 mg, 1,35 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (294 mg, 1,48 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (26 mg, 0,04 mmol), CS₂CO₃ (1,31 g, 4,05 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió 1,4-dioxano 4 ml y agua 2 ml. La reacción se realizó con radiación microondas durante 30 minutos a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 46 %).

Etapa 5. Ácido 3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (488 mg, 1,02 mmol) en la mezcla de disolventes de THF 10 ml/agua 10 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (85 mg, 2,03 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M al mismo, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (410 mg, 86 %).

Etapa 6. Compuesto comparativo 715: ácido 3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (14 mg, 0,16 mmol), EDC (41 mg, 0,21 mmol) y HOBt (29 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol), la reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 43 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,62 - 6,51 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,87 - 3,49 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,22 - 1,80 (m, 15H), 1,26 (m, 2H); MS (ESI) m/z 536 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 715 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 82 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 81.

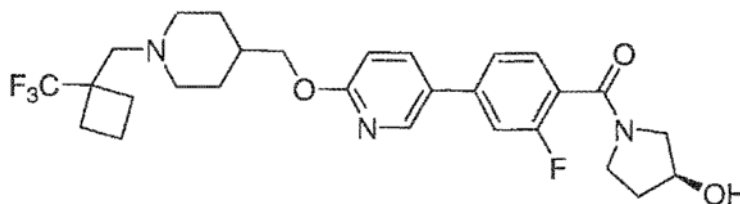
Tabla 81. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
716*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	42
717	L-prolinamida	37
718*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	48
719*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	37

Tabla 82. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
716*	(R)-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (dt, 1H, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,66 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,43 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,09 - 1,79 (m, 10H), 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).
717	(S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (dt, 1H, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,89 (a, 1H), 6,83 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 5,55 (a, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,60 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 2,14 - 1,79 (m, 10H), 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 563 (M ⁺ + H).
718*	(R)-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (dt, 1H, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,46 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,21 (m, 2H), 4,00 - 3,22 (m, 6H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,15 - 1,79 (m, 10H), 1,62 (m, 2H), 1,44 (m, 2H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).
719*	(S)-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,79 (dt, 1H, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,21 (m, 2H), 4,00 - 3,22 (m, 7H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,15 - 1,62 (m, 10H), 1,62 (m, 2H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).

Ejemplo 88. Compuesto comparativo 720: (S)-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



Etapa 1. 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de etilo: 5-bromo-2-(1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 3 del

compuesto comparativo 715; 250 mg, 0,61 mmol), ácido 3-fluoro-4-(etoxicarbonil)fenilborónico (143 mg, 0,68 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (12 mg, 0,02 mmol), CS₂CO₃ (596 mg, 1,84 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió 1,4-dioxano 3 ml y agua 2 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 66 %).

Etapla 2. Ácido 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de etilo (533 mg, 1,08 mmol) en la mezcla de disolventes de THF 10 ml/agua 10 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (90 mg, 2,16 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M al mismo, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 70 %).

Etapla 3. Compuesto comparativo 720: ácido 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (14 mg, 0,16 mmol), EDC (41 mg, 0,21 mmol) y HOBt (29 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 37 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,78 (dt, 1H, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,60 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,84 - 3,25 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,21 - 1,79 (m, 14H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 536,1 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 720 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 84 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 83.

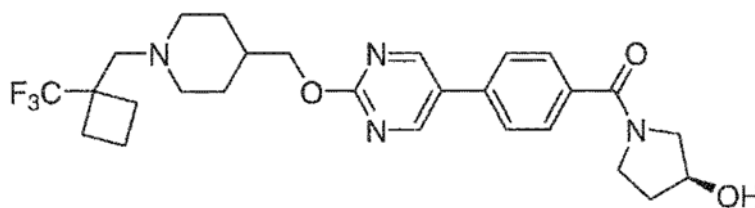
Tabla 83. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
721*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	41
722	L-prolinamida	32
723*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	36
724*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	37

Tabla 84. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
721*	(R)-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,78 (dt, 1H, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,70 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 - 1,78 (m, 16H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).
722	(S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,78 (dt, 1H, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,90 (a, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,51 (a, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,21 - 1,61 (m, 12H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 563 (M ⁺ + H).
723*	(R)-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 7,78 (dt, 1H, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,22 (m, 2H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,80 - 3,16 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,41 - 1,71 (m, 16H), 1,47 (m, 2H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).
724*	(S)-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (m, 1H), 7,78 (dt, 1H, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,25 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,22 - 3,61 (m, 4H), 3,57 - 3,13 (m, 4H), 2,89 - 2,70 (m, 2H), 2,60 - 2,45 (m, 2H), 2,24 - 1,63 (m, 14H), 1,47 (m, 3H); MS (ESI) m/z 550 (M ⁺ + H).

Ejemplo 89. Compuesto comparativo 970: (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)metanona



Etapa 1. 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina: se disolvió (1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metanol (760 mg, 3,02 mmol) en THF (40 ml). A 0 °C, se le añadió NaH (143 mg, 5,97 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se le añadió 5-bromo-2-yodopirimidina (1,25 g, 4,38 mmol), seguido de agitación a 55 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

Etapa 2. 4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (450 mg, 1,10 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (218 mg, 1,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (1,07 g, 3,31 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5% a 25%) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 59 %).

Etapa 3. Ácido 4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico: se disolvieron 4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoato de metilo (300 mg, 0,65 mmol) y LiOH·H₂O (27 mg, 0,65 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (290 mg, 99 %).

Etapa 4. Compuesto comparativo 970: ácido 4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (15 mg, 0,17 mmol), EDC (32 mg, 0,17 mmol), HOBt (23 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 16 horas, se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 35 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 2H), 7,69 - 7,55 (m, 4H), 4,63 - 4,48 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,88 - 3,45 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,22 - 1,83 (m, 14H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 519 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 970 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 86 se sintetizaron usando ácido 4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico y el reactivo de la tabla 85.

Tabla 85. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
971*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	34
972*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	34
973	L-prolinamida	33

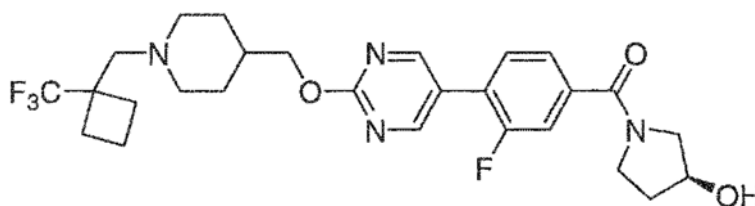
Tabla 86. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
971*	(R)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (s, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 4H), 4,81 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,20 - 1,60 (m, 11H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 533 (M ⁺ + H).
972*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 2H), 7,56 - 7,53 (m, 4H), 4,31 (m, 2H), 3,97 - 3,38 (m, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,29 - 1,73 (m, 14H), 1,64 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (m, 2H); MS (ESI) m/z 533 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
973	(S)-1-(4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (s, 2H), 7,67 - 7,57 (m, 4H), 6,94 (a, 1H), 5,53 (a, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,29 - 1,85 (m, 14H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 546 (M ⁺ + H).

Ejemplo 90. Compuesto comparativo 974: (S)-(3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



Etapas 1. 3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 970; 450 mg, 1,10 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (240 mg, 1,21 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) y CS₂CO₃ (1,07 mg, 3,31 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5% a 25 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 57 %).

Etapas 2. Ácido 3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico: se disolvieron 3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoato de metilo (300 mg, 0,62 mmol) y LiOH·H₂O (52 mg, 1,25 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 86 %).

Etapas 3. Compuesto comparativo 974: ácido 3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (14 mg, 0,16 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol), HOBt (22 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 35 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,88 - 3,47 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,25 - 1,78 (m, 14H), 1,47 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 974 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 88 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico y el reactivo de la tabla 87.

Tabla 87. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
975*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	34
976*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	34
977	L-prolinamida	33

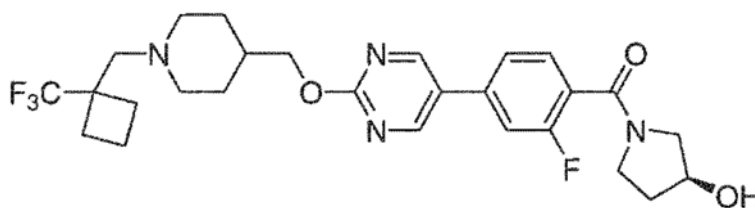
Tabla 88. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
975*	(R)-(3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (m, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,31 - 1,65 (m, 15H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 551 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
976*	(R)-(3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,70 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,97 - 3,35 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,37 - 1,58 (m, 16H), 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 551 (M ⁺ + H).
977	(S)-1-(3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (s, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 6,83 (a, 1H), 5,55 (a, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 3H), 2,25 - 1,68 (m, 14H), 1,49 (m, 2H); MS (ESI) m/z 564 (M ⁺ + H).

Ejemplo 91. Compuesto comparativo 978: (S)-(2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



Etapas 1. 2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoato de etilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 970; 450 mg, 1,10 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (257 mg, 1,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) y CS₂CO₃ (1,07 mg, 3,31 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5% a 25 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 55 %).

Etapas 2. Ácido 2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico: se disolvieron 2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoato de etilo (300 mg, 0,61 mmol) y LiOH-H₂O (51 mg, 1,21 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 99 %).

Etapas 3. Compuesto comparativo 978: ácido 2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (14 mg, 0,16 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol), HOBT (22 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 35 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,84 - 3,32 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,35 - 1,62 (m, 14H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 537 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 978 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 90 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoico y el reactivo de la tabla 89.

Tabla 89. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
979*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	36
980*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	34
981	L-prolinamida	33

Tabla 90. (* marca el compuesto comparativo)

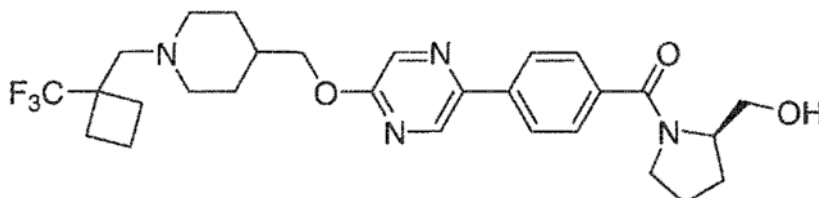
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
------------------	--

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
979*	(R)-(2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,18 - 1,62 (m, 11H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 551 (M ⁺ + H).
980*	(R)-(2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,10 - 3,08 (m, 7H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,28 - 1,61 (m, 14H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 551 (M ⁺ + H).
981	(S)-1-(2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,71 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,88 (a, 1H), 5,55 (a, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,38 - 1,81 (m, 14H), 1,48 (m, 2H); MS (ESI) m/z 564 (M ⁺ + H).

Ejemplo 92. Compuesto comparativo 1007: (R)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)metanona

5



Etapas 1. 2-yodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazina: se disolvió (1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metanol (880 mg, 3,50 mmol) en THF (30 ml). A 0 °C, se le añadió NaH (126 mg, 5,25 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se le añadió 2-bromo-5-yodopirazina (1,09 g, 3,85 mmol), seguido de agitación a 55 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación.

10

Etapas 2. 4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo: 2-yodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazina (350 mg, 0,77 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (152 mg, 0,85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y CS₂CO₃ (747 mg, 2,31 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5% a 25 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 59 %).

15

Etapas 3. Ácido 4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvieron 4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo (210 mg, 0,45 mmol) y LiOH·H₂O (38 mg, 0,91 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 98 %).

25

Etapas 4. Compuesto comparativo 1007: ácido 4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (17 mg, 0,17 mmol), EDC (32 mg, 0,17 mmol), HOBt (23 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 16 horas. El concentrado se añadió con agua (4 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (25 mg, 42 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,91 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 4,44 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 4,24 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,81 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,25 - 1,62 (m, 15H), 1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 533 (M⁺ + H).

35

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 1007 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 92 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 91.

40

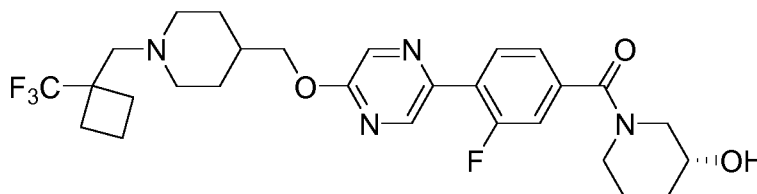
Tabla 91. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1008*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	37
1009*	L-prolinamida	36

Tabla 92. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1008*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,04 - 3,02 (m, 7H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,38 - 1,44 (m, 16H); MS (ESI) m/z 533 (M+ + H).
1009*	(S)-1-(4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,99 (a, 1H), 5,51 (a, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 3H), 2,25 - 1,62 (m, 14H), 1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 546 (M+ + H).

Ejemplo 93. Compuesto comparativo 1010: (R)-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapas 1. 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo: 2-yodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)-metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 1007; 350 mg, 0,77 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (167 mg, 0,85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (747 mg, 2,31 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5% a 25 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 57 %).

Etapas 2. Ácido 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvieron 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo (210 mg, 0,44 mmol) y LiOH·H₂O (37 mg, 0,87 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 98 %).

Etapas 3. Compuesto comparativo 1010: ácido 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (22 mg, 0,16 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol), HOBt (22 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 16 horas. El concentrado se añadió con agua (4 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (21 mg, 36 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,02 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,04 - 3,21 (m, 7H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,35 - 1,44 (m, 16H); MS (ESI) m/z 551 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 1010 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 94 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 93.

Tabla 93.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1011*	L-prolinamida	40

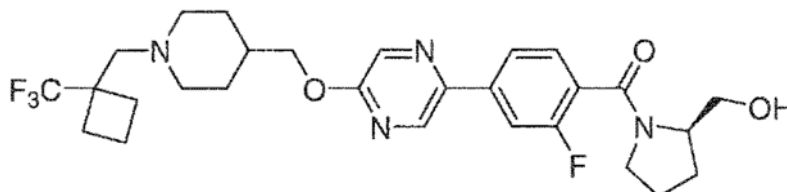
Tabla 94.

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
------------------	--

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1011*	(S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,43 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,79 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 3H), 2,16 - 1,66 (m, 14H), 1,47 (m, 2H); MS (ESI) m/z 564 (M+ + H).

Ejemplo 94. Compuesto comparativo 1012: (R)-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapa 1. 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de etilo: 2-yodo-5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 1007; 350 mg, 0,77 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (179 mg, 0,85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (747 mg, 2,31 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 45 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 5 % a 25 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 79 %).

Etapa 2. Ácido 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvieron 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de etilo (300 mg, 0,61 mmol) y LiOH-H₂O (51 mg, 1,21 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 99 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 1012: ácido 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (16 mg, 0,16 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol), HOBt (22 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 16 horas. El concentrado se añadió con agua (4 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (24 mg, 41 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,23 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,24 - 1,64 (m, 15H), 1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 551 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 1012 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 96 se sintetizaron usando ácido 2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 95.

Tabla 95. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1013*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	43
1014*	L-prolinamida	42

Tabla 96. (* marca el compuesto comparativo)

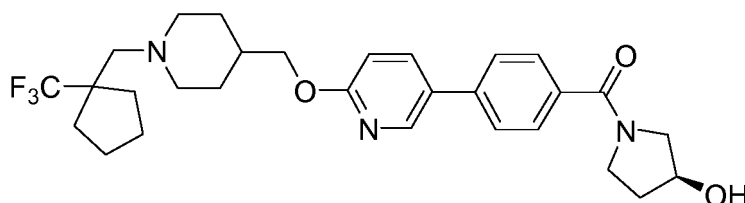
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1013*	(R)-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,17 - 3,11 (m, 7H), 2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,35 - 1,44 (m, 16H); MS (ESI) m/z 551 (M+ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1014*	(S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 3H), 2,26 - 1,75 (m, 14H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 564 (M+ + H).

Ejemplo 95. Compuesto comparativo 772: (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona

5



Etapa 1. 1-(1-(trifluorometil)ciclopentanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo: se disolvieron ácido 1-(trifluorometil)ciclopentanocarbonil (500 mg, 2,74 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (518 mg, 3,29 mmol), EDC (1,05 g, 5,49 mmol) y HOBt (742 mg, 5,49 mmol) en DMF 5 ml. Se le añadió DIPEA (0,97 ml, 5,49 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída se secó sobre MgSO₄ y después se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (400 mg, 45 %).

10

Etapa 2. (1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metanol: se disolvió 1-(1-(trifluorometil)ciclopentanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,06 g, 3,30 mmol) en THF seco 20 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (1 M en THF, 16,49 ml, 16,49 mmol) lentamente. La reacción se realizó a 50 °C durante 10 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (844 mg, 96 %).

15

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió (1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metanol (844 mg, 3,18 mmol) en THF 10 ml. A 0 °C, se le añadió NaH (115 mg, 4,77 mmol) lentamente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A 0 °C, se le añadió 2,5-dibromopiridina (829 mg, 3,50 mmol) en THF lentamente. La reacción se realizó a 50 °C durante 10 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 67 %).

20

Etapa 4. 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (400 mg, 0,95 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (188 mg, 1,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (922 mg, 2,85 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió 1,4-dioxano 4 ml y agua 2 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (330 mg, 73 %).

25

Etapa 5. Ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (330 mg, 0,69 mmol) en la mezcla de disolventes de THF 4 ml/agua 4 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (58 mg, 1,38 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M al mismo, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 94 %).

40

Etapa 6. Compuesto comparativo 772: ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (50 mg, 0,11 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (14 mg, 0,16 mmol), EDC (41 mg, 0,22 mmol) y HOBt (29 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,04 ml, 0,22 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 37 %).

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,65 - 7,53 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,87 - 3,48 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,30 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 2,20 - 1,96 (m, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 10H), 1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 532 (M+ + H).

50

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 772 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 98 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 97.

5

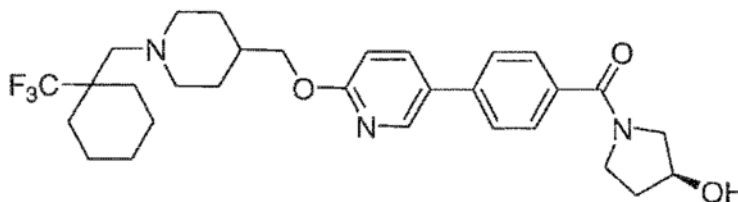
Tabla 97. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
773*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	42
774	L-prolinamida	40
775*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	37

Tabla 98. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
773*	(R)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,62 - 7,56 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,91 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,86 - 3,51 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 3H), 2,17 - 1,65 (m, 13H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 546 (M ⁺ + H).
774	(S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 6,98 (a, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,45 (a, 1H), 4,84 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,31 - 4,19 (m, 2H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,52 - 2,47 (m, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 1,98 - 1,68 (m, 9H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559 (M ⁺ + H).
775*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,25 - 3,20 (m, 9H), 2,89 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,30 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 2,09 - 1,68 (m, 14H), 1,42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 546 (M ⁺ + H).

Ejemplo 96. Compuesto comparativo 776: (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona



Etapa 1. 1-(1-(trifluorometil)ciclohexanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo: se disolvieron ácido 1-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (500 mg, 2,55 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (481 mg, 3,06 mmol), EDC (977 mg, 5,09 mmol) y HOBt (689 mg, 5,09 mmol) en DMF 5 ml. Se le añadió DIPEA (0,90 ml, 5,09 mmol). La reacción se realizó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída se secó sobre MgSO₄ y después se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (250 mg, 29 %).

Etapa 2. 1-(1-(1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metanol: se disolvió 1-(1-(trifluorometil)ciclohexanocarbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo (576 mg, 1,72 mmol) en THF seco 10 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (1 M en THF, 8,59 ml, 8,59 mmol) lentamente. La reacción se realizó a 50 °C durante 10 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO₄ y después se filtró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (430 mg, 90 %).

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 1-(1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metanol (430 mg, 1,54 mmol) en THF 10 ml. A 0 °C, se le añadió NaH (55 mg, 2,31 mmol) lentamente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A 0 °C, se le añadió 2,5-dibromopiridina (401 mg, 1,69 mmol) en THF lentamente. La reacción se realizó a 50 °C durante 10 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg, 57 %).

Etapa 4. 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (380 mg, 0,87 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (173 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (848 mg, 2,62 mmol)

se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió 1,4-dioxano 4 ml y agua 2 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (250 mg, 58 %).

Etapa 5. Ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (250 mg, 0,51 mmol) en la mezcla de disolventes de THF 4 ml/agua 4 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (43 mg, 1,02 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M al mismo, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 87 %).

Etapa 6. Compuesto comparativo 776: ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (45 mg, 0,09 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (12 mg, 0,14 mmol), EDC (36 mg, 0,19 mmol) y HOBt (26 mg, 0,19 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (0,03 ml, 0,19 mmol), la reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 47 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 4H), 6,81 (m, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 3,84 - 3,48 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,32 - 2,00 (m, 5H), 1,88 - 1,35 (m, 15H); MS (ESI) m/z 546 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 776 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 100 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 99.

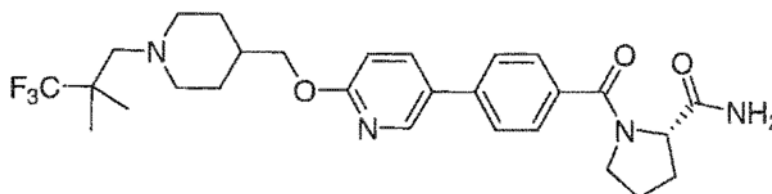
Tabla 99. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
777*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	42
778	L-prolinamida	28
779*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	38

Tabla 100. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
777*	(R)-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 4H), 6,83 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,84 - 3,48 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 3H), 1,90 - 1,35 (m, 18H); MS (ESI) m/z 560 (M ⁺ + H).
778	(S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,93 - 1,35 (m, 16H); MS (ESI) m/z 573 (M ⁺ + H).
779*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 4H), 6,83 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,04 - 3,18 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,03 - 1,35 (m, 19H); MS (ESI) m/z 560 (M ⁺ + H).

Ejemplo 97. Compuesto 828: (S)-1-(4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-carboxilato de etilo: se disolvieron ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (500 mg, 3,20 mmol), piperidin-4-carboxilato de etilo (604 mg, 3,84 mmol), EDC (1,23 g, 6,41 mmol) y HOBt (866 mg, 6,41 mmol) en DMF 15 ml. Se le añadió DIPEA (1,13 ml, 6,41 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 y después se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (300 mg, 36 %).

Etapa 2. (1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metanol: se disolvió 1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (260 mg, 0,88 mmol) en THF seco 20 ml. A 0 °C, se le añadió LAH (1 M en THF, 4,40 ml, 4,40 mmol) lentamente y la reacción se realizó a 50 °C durante 10 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH a 0 °C. La mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica extraída obtenida se secó sobre MgSO_4 y después se filtró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (170 mg, 81 %).

Etapa 3. 5-bromo-2-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió (1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metanol (170 mg, 0,71 mmol) en THF 10 ml. A 0 °C, se le añadió NaH (26 mg, 1,07 mmol) lentamente. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A 0 °C, se le añadió 2,5-dibromopiridina (185 mg, 0,78 mmol) en THF lentamente y la reacción se realizó a 50 °C durante 10 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (260 mg, 93 %).

Etapa 4. 4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (260 mg, 0,66 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (130 mg, 0,72 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (13 mg, 0,02 mmol), Cs_2CO_3 (640 mg, 1,97 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió 1,4-dioxano 6 ml y agua 3 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 68 %).

Etapa 5. Ácido 4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (200 mg, 0,44 mmol) en la mezcla de disolventes de THF 10 ml/agua 10 ml. Se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (37 mg, 0,89 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M al mismo, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 77 %).

Etapa 6. Compuesto 828: ácido 4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (40 mg, 0,09 mmol), L-prolinamida (16 mg, 0,14 mmol), EDC (35 mg, 0,18 mmol) y HOBT (25 mg, 0,18 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (24 mg, 0,18 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 41 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,64 - 7,56 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,56 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 2,83 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 2,47 - 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 5H), 1,42 (m, 2H), 1,11 (m, 6H); MS (ESI) m/z 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 828 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 102 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 101.

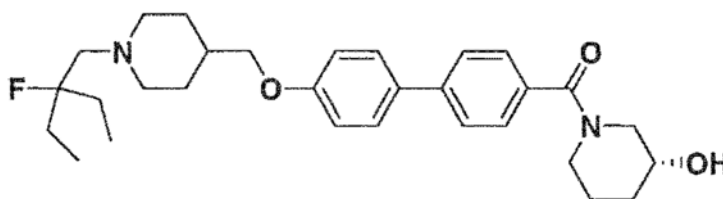
Tabla 101. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
829*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	41

Tabla 102. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
829*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4-(6-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,80 (dd, 1H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,56 - 7,49 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 4,00 - 3,10 (m, 7H), 2,83 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 2,40 - 2,30 (m, 4H), 2,00 - 1,39 (m, 8H), 1,11 (m, 6H); MS (ESI) m/z 520 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 98. Compuesto comparativo 809: (R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapla 1. 2,2-dietiloxirano: se disolvieron 3-metilenopentano (2 g, 23,76 mmol) y m-CPBA (6,56 g, 38,02 mmol) en CH₂Cl₂ 30 ml. A 0 °C, la reacción se realizó durante un día. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de Na₂SO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,8 g, 75 %).

Etapla 2. 3-((4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol: clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 686; 500 mg, 1,85 mmol) se disolvió en EtOH 4 ml. Se le añadió 2,2-dietiloxirano (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto 809; 930 mg, 9,25 mmol), K₂CO₃ (512 mg, 3,70 mmol) y agua 2 ml. La mezcla se agitó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, el EtOH se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y después se añadió un poco de agua a la misma. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 87 %).

Etapla 3. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidina: se disolvió 3-((4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol (596 mg, 1,61 mmol) en CH₂Cl₂ 5 ml. se le añadió DAST (285 mg, 1,77 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para retirar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 40 g de ISCO, EtOAc al 15-20 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (520 mg, 87 %).

Etapla 4. 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidina (130 mg, 0,35 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (69 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (228 mg, 0,70 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano 4 ml y agua 1 ml. La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (105 mg, 70 %).

Etapla 5. Ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (105 mg, 0,25 mmol) en THF:MeOH:agua = 3/1,5/1 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (21 mg, 0,49 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH a menos de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (72 mg, 71 %).

Etapla 6. Compuesto comparativo 809: ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (35 mg, 0,09 mmol), (R)-piperidin-3-ol (13 mg, 0,13 mmol) y BOP (75 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se le añadió TEA (26 mg, 0,26 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 40 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (m, 6H), 6,96 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,82 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,71 (m, 11H), 1,64 (m, 2H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 497 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 809 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 104 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 103.

Tabla 103. (* marca el compuesto comparativo)

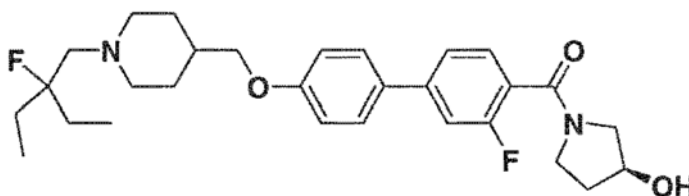
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
891	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	51
892*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	63
893*	(S)-pirrolidin-3-ol	51
894*	(R)-pirrolidin-3-ol	61

Tabla 104. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
------------------	--

891	(S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (s, 3H), 7,52 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,01 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 5,48 (s, 1H), 4,82 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 3,84 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 3,63 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,42 (m, 12H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 510 (M + H).
892*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona MS (ESI) m/z 497 (M + H).
893*	(S)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (m, 6H), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,46 - 1,98 (m, 7H), 1,82 - 1,46 (m, 7H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 483 (M + H).
894*	(S)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,84 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,78 - 1,43 (m, 13H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 497 (M + H).

Ejemplo 99. Compuesto comparativo 888: (S)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



Etapas 1. 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 809; 130 mg, 0,35 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (345 mg, 1,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,07 mmol) y Na₂CO₃ (313 mg, 2,95 mmol) en DME 12 ml y agua 3 ml y después se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (390 mg, 54 %).

Etapas 2. Ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (390 mg, 0,85 mmol) en THF/Me-OH/agua = 6/3/2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (71 mg, 1,70 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH a menos de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 92 %).

Etapas 3. Compuesto comparativo 888: ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico (0,03 g, 0,07 mmol), EDC (0,03 g, 0,14 mmol), HOBt (0,02 g, 0,14 mmol) y DIPEA (0,036 ml, 0,209 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-3-ol (0,01 g, 0,10 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, metanol/diclorometano = 2 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 63 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,62 (s, 0,5H), 4,49 (s, 0,5H), 3,86 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,97 - 1,65 (m, 11H), 0,91 (t, 6H, J = 7,4 Hz); MS (ESI) m/z 501 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 888 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 106 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 105.

Tabla 105. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
810*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	44
814	clorhidrato de piperidin-4-carboxamida	47
866	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	
889*	(S)-piperidin-3-ol	63

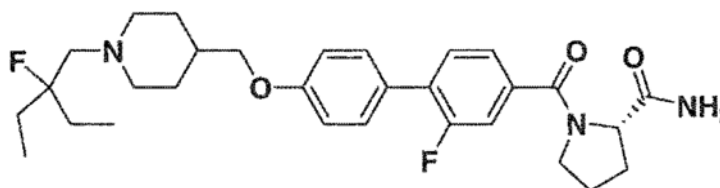
(continuación)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
890*	(R)-piperidin-3-ol	67

Tabla 106. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
810*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,74 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 1,92 (m, 11H), 1,72 (m, 11H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 515 (M + H).
814	1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,49 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,46 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 12H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz)
866	(S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida MS (ESI) m/z 528 (M + H).
889*	(S)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,00 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,36 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,82 - 1,26 (m, 14H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 515 (M + H).
890*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 4,01 (m, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,57 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,94 - 1,48 (m, 14H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 515 (M + H).

- 5 Ejemplo 100. Compuesto 895: (S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



- 10 **Etapas 1.** 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvieron 4'-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 809; 550 mg, 1,48 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (322 mg, 1,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,07 mmol), Na₂CO₃ (313 mg, 2,95 mmol) en DME 12 ml y agua 3 ml y después se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 53 %).
- 15 **Etapas 2.** Ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (350 mg, 0,79 mmol) en THF/MeOH/agua = 6/3/2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (66 mg, 1,57 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH a menos de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 91 %).
- 20 **Etapas 3.** Compuesto 895: ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxílico (0,03 g, 0,07 mmol), EDC (0,03 g, 0,14 mmol), HOBT (0,02 g, 0,14 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (12 mg, 0,10 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂,
- 25

metanol/diclorometano = 2 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 62 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,91 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,61 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,89 - 1,44 (m, 12H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 528 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 895 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 108 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 107.

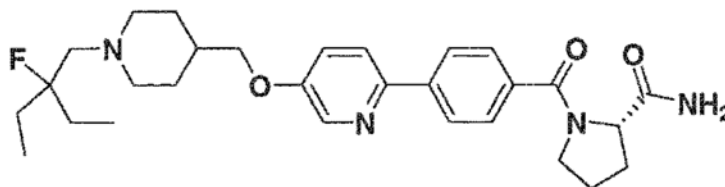
Tabla 107. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
811*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	67
812*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	57

Tabla 108. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
811*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,17 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 10H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz)
812*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,56 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,71 (m, 13H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 515 (M + H).

Ejemplo 101. Compuesto 896: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 3-((4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol: se disolvió clorhidrato de 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 691; 1,4 g, 5,32 mmol) en EtOH 6 ml. Se le añadieron 2,2-dietiloxirano (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto 809; 1,60 g, 15,96 mmol), K₂CO₃ (1,47 g, 10,64 mmol) y agua 3 ml. La mezcla se agitó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Se evaporó el etanol de la mezcla de reacción a presión reducida y se le añadió agua. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,61 g, 92 %).

Etapas 2. 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 3-((4-((6-cloropiridin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol (1,61 g, 4,93 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml. se le añadió DAST (873 mg, 5,42 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para retirar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 40 g de ISCO, hexano al 15-20 %/EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,24 g, 76 %).

Etapas 3. 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de metilo: se disolvieron 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (550 mg, 1,67 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (331 mg, 1,84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (68 mg, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (354 mg, 3,35 mmol) en DME 12 ml y agua 3 ml y después con calentamiento y agitación durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (310 mg, 43 %).

Etapas 4. Ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico: se disolvió 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoato de metilo (310 mg, 0,98 mmol) en THF/MeOH/agua = 6/3/2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (61 mg, 1,45 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH a

menos de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 70 %).

Etapa 5. Compuesto 896: ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico (0,05 g, 0,12 mmol), EDC (0,05 g, 0,24 mmol), HOBt (0,03 g, 0,24 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,36 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (3 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,02 g, 0,18 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, metanol/diclorometano = 2 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,04 g, 61 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,62 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,88 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,61 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 10,7 Hz), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,80 (m, 8H), 1,42 (m, 2H), 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 511 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 896 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 110 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 109.

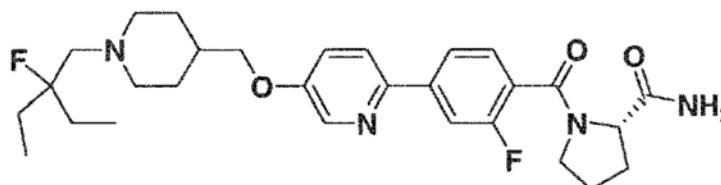
Tabla 109. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
897*	(R)-piperidin-3-ol	51

Tabla 110. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
897	(R)-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,7, 2,8 Hz), 3,88 (m, 5H), 3,26 (m, 3H), 3,00 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,74 (m, 7H), 1,45 (m, 3H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 498 (M + H).

Ejemplo 102. Compuesto 898: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoi)l)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo: se disolvieron 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 896; 550 mg, 1,67 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (390 mg, 1,84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (68 mg, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (354 mg, 3,35 mmol) en DME 12 ml y agua 3 ml y después se sometió a reflujo con calentamiento durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (290 mg, 37 %).

Etapa 2. Ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoico: se disolvió 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo (290 mg, 0,63 mmol) en THF/MeOH/agua = 6/3/2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (53 mg, 1,26 mmol). Y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se secó a presión reducida, seguido de ajuste del pH a menos de 6 usando HCl 1 N. El precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (220 mg, 80 %).

Etapa 3. Compuesto 898: ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoico (0,05 g, 0,12 mmol), EDC (0,05 g, 0,24 mmol), HOBt (0,03 g, 0,24 mmol) y DIPEA (0,06 ml, 0,36 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (3 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,02 g, 0,18 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, metanol/diclorometano = 2 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,04 g, 61 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,5, 3,1 Hz), 6,93 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 (m, 1H), 3,40

(m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,92 - 1,46 (m, 10H), 0,89 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 529 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 898 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 112 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorobenzoico y el reactivo de la tabla 111.

Tabla 111. (* marca el compuesto comparativo)

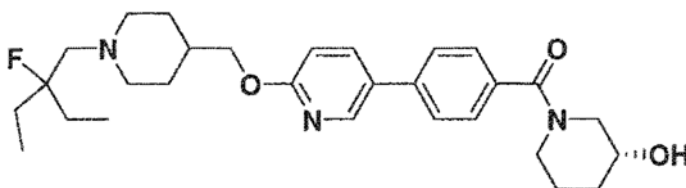
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
899*	(S)-pirrolidin-3-ol	51
900*	(R)-piperidin-3-ol	58

10

Tabla 112. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
899*	(S)-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorofenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,61 (s, 0,5H), 4,49 (s, 0,5H), 3,91 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,77 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,07 (m, 5H), 1,98 (m, 9H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 502 (M + H).
900*	(R)-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorofenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,45 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 9,1, 2,5 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,91-1,59 (m, 13H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 516 (M + H).

Ejemplo 103. Compuesto comparativo 954: (R)-(4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



15

Etapa 1. 3-((4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol: A clorhidrato de 5-bromo-2-(piperidin-4-il-metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 784; 2,70 g, 8,77 mmol), 2,2-dietiloxirano (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto 809; 4,39 g, 43,88 mmol) y K₂CO₃ (2,42 g, 17,55 mmol), se le añadió EtOH (6 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 115 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (1,50 g, 46 %, aceite de color amarillo).

20

Etapa 2. 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina: se disolvió 3-((4-((5-bromopiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol (1,50 g, 4,04 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (0,58 ml, 4,44 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (0,95 g, 63 %, aceite de color amarillo).

25

30

Etapa 3. 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: se disolvieron 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (0,30 g, 0,80 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,17 g, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (0,17 g, 1,60 mmol) en DME (12 ml)/agua (3 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 20 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 61 %).

35

40

Etapa 4. Ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoico: se disolvieron 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (0,18 g, 0,39 mmol) y LiOH·H₂O (0,03 g, 0,78 mmol) en THF/MeOH (6 ml/3 ml)/agua (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 10 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. Después de la adición de agua al concentrado, el precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título

en forma de un sólido de color amarillo (0,15 g, 88 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 954: ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoico (0,04 g, 0,09 mmol), EDC (0,03 g, 0,19 mmol), HOBt (0,02 g, 0,19 mmol) y DIPEA (0,03 g, 0,28 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (R)-piperidin-3-ol (0,02 g, 0,15 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 31 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,52 (m, 4H), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,98 - 3,05 (m, 6H), 2,96 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,69 (m, 8H), 1,43 (m, 3H), 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 498 (M + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 954 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 114 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoico y el reactivo de la tabla 113.

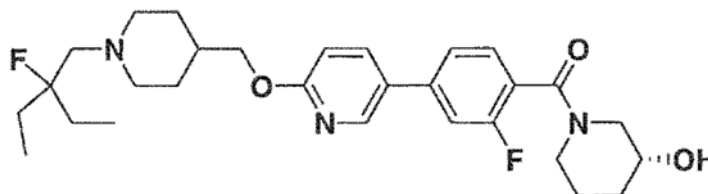
Tabla 113. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
955*	(S)-piperidin-3-ol	37

Tabla 114. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
955*	(S)-(4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,52 (m, 4H), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,01 - 3,08 (m, 5H), 2,96 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,93 - 1,63 (m, 12H), 1,42 (m, 2H), 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz) (S)-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-fluorofenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona

Ejemplo 104. Compuesto comparativo 956: (R)-(4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapa 1. 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato de etilo: A 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 954; 0,30 g, 0,80 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,18 g, 0,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (0,17 g, 1,60 mmol), se le añadió DME (12 ml)/agua (3 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 20 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,18 g, 48 %).

Etapa 2. Ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoico: se disolvieron 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoato de etilo (0,18 g, 0,39 mmol) y LiOH·H₂O (0,03 g, 0,78 mmol) en THF/MeOH (6 ml/3 ml)/agua (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 10 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. Después de la adición de agua al concentrado, el precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,15 g, 88 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 956: ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoico (0,04 g, 0,08 mmol), EDC (0,03 g, 0,16 mmol), HOBt (0,02 g, 0,16 mmol) y DIPEA (0,03 g, 0,24 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (R)-piperidin-3-ol (0,01 g, 0,12 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 40 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,92 (m, 2H), 3,33 (m, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,69 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 516 (M + H).

- 5 De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 956 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 116 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorobenzoico y el reactivo de la tabla 115.

Tabla 115. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
957*	(S)-piperidin-3-ol	35

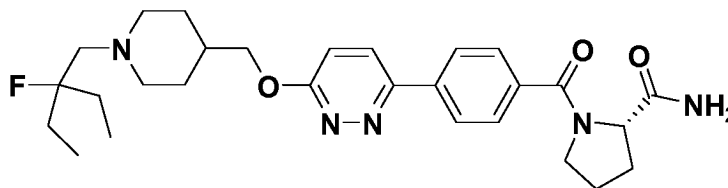
10

Tabla 116. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
957*	(S)-4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,17 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 4,08 - 3,63 (m, 2H), 3,58 - 3,02 (m, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,68 (m, 10H), 1,42 (m, 2H), 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 516 (M + H).

Ejemplo 105. Compuesto comparativo 953: (S)-1-(4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida

15



Etapas 1. 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 686; 3,00 g, 13,94 mmol) y NaH (0,50 g, 20,90 mmol) en DMF (100 ml). A 0 °C, se le añadió 3,6-dicloropiridazina (2,49 g, 16,72 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; EtOAc/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,60 g, 56 %).

20

Etapas 2. 3-cloro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)piridazina: se disolvieron 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,60 g, 7,93 mmol) y HCl en 1,4-dioxano (solución 4 M en 1,4-dioxano, 9,91 ml, 39,66 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,80 g, 85 %).

25

Etapas 3. 3-((4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol: se disolvieron 3-cloro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)piridazina (1,20 g, 5,27 mmol) y Et₃N (7,31 ml, 52,70 mmol) en EtOH (10 ml). Se le añadió 2,2-dietiloxirano (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto 809; 1,06 g, 10,54 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin más proceso de purificación (0,30 g, 17 %, sólido de color blanco).

30

Etapas 4. 3-cloro-6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazina: se disolvió 3-((4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol (0,30 g, 0,91 mmol) en diclorometano (20 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (0,16 g, 1,00 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 50 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,14 g, 46 %).

40

Etapas 5. 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoato de metilo: 3-cloro-6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazina (0,14 g, 0,42 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,08 g, 0,42 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,01 g, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (0,27 g, 0,85 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (12 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 115 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución

45

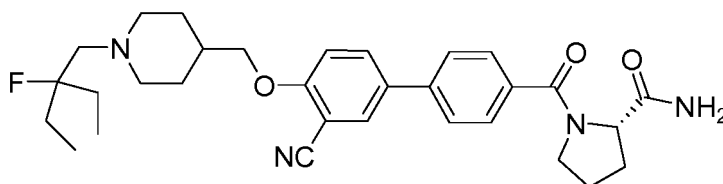
acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 80 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 37 %).

Etapa 6. Ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico: se disolvieron 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoato de metilo (0,05 g, 0,12 mmol) y $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,02 g, 0,58 mmol) en THF (2 ml)/ H_2O /MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,05 g, 93 %).

Etapa 7. Compuesto comparativo 953: ácido 4-(6-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridazin-3-il)benzoico (0,02 g, 0,05 mmol), EDCI (0,02 g, 0,10 mmol), HOBt (0,01 g, 0,10 mmol) y DIPEA (0,03 g, 0,24 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,01 g, 0,10 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 12 horas. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y el concentrado proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,01 g, 44 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 10,0 Hz), 7,04 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 6,95 (s, 1H), 4,81 - 4,80 (m, 1H), 4,42 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 2,96 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,44 - 2,38 (m, 3H), 2,13 - 1,62 (m, 11H), 1,46 - 1,23 (m, 3H), 0,87 (t, 6H, J = 7,4 Hz); MS (ESI) m/z 512 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 106. Compuesto 1004: (S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 1000; 400 mg, 1,01 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (199 mg, 1,11 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (82 mg, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (656 mg, 2,01 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (184 mg, 40 %).

Etapa 2. Ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (184 mg, 0,41 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 mg, 2,03 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (158 mg, 88 %).

Etapa 3. Compuesto 1004: se le añadió ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (35 mg, 0,08 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (18 mg, 0,16 mmol), EDC (31 mg, 0,16 mmol) y HOBt (22 mg, 0,16 mmol), se disolvió DIPEA (28 μl , 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un día, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 51 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,52 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,80 - 4,78 (m, 1H), 3,94 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,66 - 3,63 (m, 1H), 3,52 - 3,48 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 5H), 1,82 - 1,69 (m, 7H), 0,87 - 0,83 (m, 6H); MS (ESI) m/z 535 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1004 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 118 se sintetizaron usando ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 117.

Tabla 117. (* marca el compuesto comparativo)

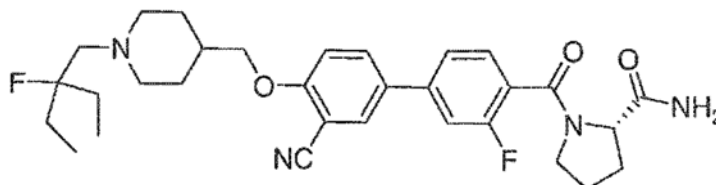
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1005*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	48

1006*	(S)-pirrolidin-3-ol	71
-------	---------------------	----

Tabla 118. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1005*	(R)-4-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 4H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,43 - 4,39 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 4H), 3,10 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 4H), 1,92 - 1,86 (m, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 6H), 0,86 - 0,82 (m, 6H); MS (ESI) m/z 522 (M+ + H).
1006*	(S)-4-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,51 (m, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,60 (s a, 0,5H), 4,48 (s a, 0,5H), 3,94 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,02 (s a, 2H), 2,63 - 2,46 (m, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,04 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 4H), 1,47 (s a, 2H), 0,92 - 0,88 (m, 6H); MS (ESI) m/z 508 (M+ + H).

Ejemplo 107. Compuesto 1000: (S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-hidroxibutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: A hidroxicloruro de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 938; 1,00 g, 3,39 mmol), 2,2-dietiloxirano (1,70 g, 16,94 mmol) y K₂CO₃ (937 mg, 6,78 mmol), se le añadió EtOH (5 ml)/H₂O (5 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,33 g, 99 %), se usó sin más purificación.

Etapas 2. 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-hidroxibutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (1,33 g, 3,36 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (444 µl, 3,36 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (800 mg, 59 %), se usó sin más purificación.

Etapas 3. 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo: 5-bromo-2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (400 mg, 1,01 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (235 mg, 1,11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol) y Cs₂CO₃ (656 mg, 2,01 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (189 mg, 38 %).

Etapas 4. Ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico: Se disolvió 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (189 mg, 0,39 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH·H₂O (82 mg, 1,95 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (161 mg, 90 %).

Etapas 5. Compuesto 1000: ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico (35 mg, 0,08 mmol), (S)-pirrolidin-2-carboxamida (18 mg, 0,15 mmol), EDC (29 mg, 0,15 mmol) y HOBT (21 mg, 0,15 mmol) se le añadió, se disolvió DIPEA (27 µl, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un día, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 59 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,51 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 4H), 1,95 - 1,87 (m, 4H), 1,74 - 1,68 (m, 5H), 1,45 (s a, 2H), 0,92 - 0,88 (m, 6H); MS (ESI) m/z 553 (M⁺ + H).

5

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1000 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 120 se sintetizaron usando ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3-fluorobifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 119.

10

Tabla 119. (* marca el compuesto comparativo)

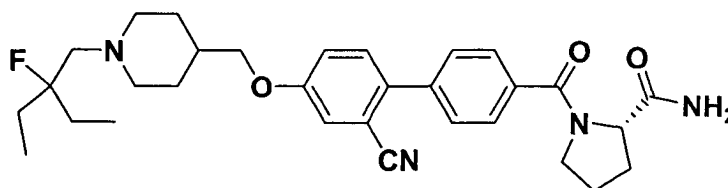
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1001*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	65
1002*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	62
1003*	(S)-pirrolidin-3-ol	47

Tabla 120. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1001*	(R)-4-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-fluoro-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,47 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 2,31 - 2,01 (m, 6H), 1,99 - 1,87 (m, 6H), 1,48 (s a, 2H), 1,28 - 1,24 (m, 2H), 0,92 - 0,88 (m, 6H); MS (ESI) m/z 540 (M ⁺ + H).
1002*	(R)-4-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-fluoro-4'-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,69 - 4,67 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 3,01 (s a, 2H), 2,47 (s a, 2H), 2,24 - 2,18 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 5H), 1,81 - 1,71 (m, 6H), 1,43 (s a, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 6H); MS (ESI) m/z 540 (M ⁺ + H).
1003*	(S)-4-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-3'-fluoro-4'-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,63 (s a, 0,5H), 4,50 (s a, 0,5H), 3,96 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 3,01 (s a, 2H), 2,43 (s a, 3H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,89 - 1,87 (m, 3H), 1,73 - 1,68 (m, 5H), 1,44 (s a, 2H), 0,92 - 0,87 (m, 6H); MS (ESI) m/z 526 (M ⁺ + H).

Ejemplo 108. Compuesto 1124: (S)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida

15



Etapas 1. 2-bromo-5-((1-(2-etil-2-hidroxibutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió hidroxicloruro de 5-bromo-2-(piperidin-4-ilmetoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 1028; 3,00 g, 9,05 mmol) en EtOH 6 ml. Se le añadieron 2,2-dietiloxirano (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto 809; 2,72 g, 27,14 mmol), K₂CO₃ (2,50 g, 18,09 mmol) y agua 3 ml. La mezcla se agitó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos. El etanol se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida. Después de la adición de agua a la misma, el precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,9 g, 81 %).

20

Etapas 2. 2-bromo-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo: se disolvió 2-bromo-5-((1-(2-etil-2-hidroxibutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (2,90 g, 7,34 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se le añadió DAST (1,30 g, 8,07 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido (aceite de color amarillo) se usó sin más proceso de purificación (2,20 g, 75 %).

25

30

Etapas 3. 2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 2-bromo-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (700 mg, 1,76 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico

(381 mg, 2,11 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (57 mg, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,15 g, 3,52 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml)/H₂O (1 ml). La mezcla se agitó a 120 °C, durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, 65 %).

Etapas 4. Ácido 2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvieron 2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,52 g, 1,15 mmol) y LiOH·H₂O (0,10 g, 2,30 mmol) en THF/MeOH (6 ml/3 ml)/agua (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con un poco de HCl conc. para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 89 %).

Etapas 5. Compuesto 1124: ácido 2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,60 g, 0,14 mmol), EDC (0,05 g, 0,27 mmol), HOBt (0,04 g, 0,27 mmol) y DIPEA (0,05 g, 0,41 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml). Se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,02 g, 0,16 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 2 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 61 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,20 (m, 2 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,88 - 1,65 (m, 8H), 1,41 (m, 2H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz)

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1124 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 122 se sintetizaron usando ácido 2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 121.

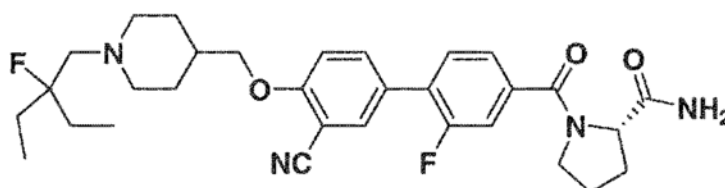
Tabla 121. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1125	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	55
1126*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	67

Tabla 122. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1125	(R)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 (m, 4H), 7,39 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,15 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,97 - 2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,11 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,77 - 1,62 (m, 10H), 1,43 (m, 4H), 0,90 (t, 6H, J = 8,8 Hz)
1126*	(R)-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-2-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 8,7, 2,6 Hz), 4,07 - 3,62 (m, 4H), 3,60 - 3,01 (m, 4H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,11 (t, 2H, J = 10,9 Hz), 1,92 - 1,62 (m, 11H), 1,41 (m, 2H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz)

Ejemplo 109. Compuesto 1119: (S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)2-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo: 5-bromo-2'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)benzonitrilo (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto 1000; 850 mg, 2,14 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (508 mg, 2,57 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (70 mg, 0,11 mmol) y Cs₂CO₃ (1,39 g, 4,28 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (3 ml)/H₂O (1 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se añadió con solución

acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 40 g; acetato de etilo/hexano = 20 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,71 g, 70 %).

Etapa 2. Ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxílico: se disolvieron 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (710 mg, 1,51 mmol) y $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,13 g, 3,02 mmol) en THF/MeOH (6 ml/3 ml)/agua (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con un poco de HCl conc. para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,62 g, 90 %).

Etapa 3. Compuesto 1119: ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxílico (0,06 g, 0,13 mmol), EDC (0,05 g, 0,26 mmol), HOBt (0,04 g, 0,26 mmol) y DIPEA (0,05 g, 0,39 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml). Se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,02 g, 0,16 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 2 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,04 g, 53 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,70 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,38 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,93 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,06 (m, 5H), 1,88 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 553 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1119 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 124 se sintetizaron usando ácido 3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 123.

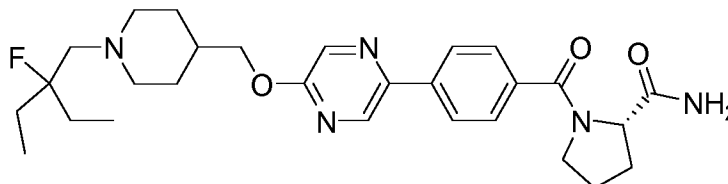
Tabla 123. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1120	(S)-pirrolidin-3-ol	53
1121*	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	50
1123*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	59

Tabla 124. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
1120	(R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,73 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,12 (m, 3H), 1,90 - 1,61 (m, 10H), 1,38 (m, 2H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz)
1121*	(S)-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,60 - 4,48 (s, 1H), 3,93 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,82 - 3,46 (m, 4H), 2,98 - 2,96 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,99 (m, 3H), 1,71 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz)
1123*	(R)-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-(3-hidroxipiperidin-1-carbonil)bifenil-3-carbonitrilo RMN 1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,95 (m, 3H), 3,82 - 3,25 (m, 5H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,88 (m, 5H), 1,71 (m, 5H), 1,43 (m, 2H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz)

Ejemplo 110. Compuesto comparativo 1018: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 3-((4-((5-yodopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentano-3-ol: A clorhidrato de 2-yodo-5-(piperidin-4-

ilmetoxi)pirazina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 944; 1,00 g, 2,81 mmol), 2,2-dietiloxirano (1,01 g, 14,06 mmol) y K_2CO_3 (1,94 g, 14,06 mmol), se le añadió EtOH (8 ml)/H₂O (2 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,15 g, 97 %).

Etapa 2. 2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-5-yodopirazina: se disolvió 3-((4-((5-yodopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentano-3-ol (2,00 g, 5,44 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se le añadió DAST (0,87 ml, 6,53 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,41 g, 17 %).

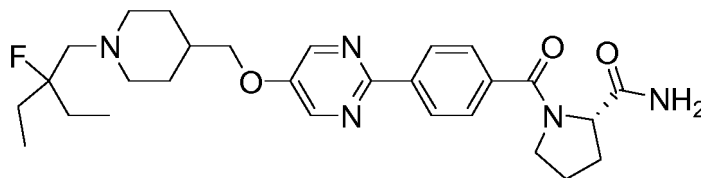
Etapa 3. 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo: A 2-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-5-yodopirazina (0,40 g, 0,94 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,20 g, 1,13 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,03 g, 0,04 mmol) y Cs_2CO_3 (0,61 g, 1,89 mmol), se le añadió DME (3 ml)/H₂O (1 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,08 g, 19 %).

Etapa 4. Ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico: se disolvieron 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,08 g, 0,18 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (0,03 g, 0,93 mmol) en THF/MeOH (8 ml)/H₂O (1 ml) a 60 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,04 g, 54 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 1018: ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirazin-2-il)benzoico (0,04 g, 0,10 mmol), L-prolinamida (0,01 g, 0,12 mmol), HOBt (0,02 g, 0,20 mmol), EDC (0,03 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,20 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; diclorometano/metanol = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,01 g, 34 %).

$RMN\ 1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,69 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,83 (dd, 1H, J = 7,4, 4,7 Hz), 4,22 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,54 - 4,03 (m, 2H), 2,98 - 3,00 (m, 2H), 2,48 - 2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,03 - 2,16 (m, 3H), 1,65 - 1,89 (m, 7H), 1,39 - 1,48 (m, 2H), 1,26 - 1,31 (m, 2H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 512,3 (M+ + H).

Ejemplo 111. Compuesto 1051: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 3-((4-((2-cloropirimidin-5-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol: se añadió EtOH (4 ml)/H₂O (1 ml) a clorhidrato de 2-cloro-5-(piperidin-4-ilmetoxi)pirimidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 1032; 1,20 g, 4,54 mmol), 2,2-dietiloxirano (3,18 g, 31,80 mmol) y K_2CO_3 (1,25 g, 9,08 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido se usó sin más proceso de purificación (1,47 g, 98 %, sólido de color blanco).

Etapa 2. 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina: se disolvió 3-((4-((2-cloropirimidin-5-iloxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentan-3-ol (1,47 g, 4,48 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (0,70 ml, 5,38 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,71 g, 48 %).

Etapa 3. 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoato de metilo: se añadió DME (4 ml)/H₂O (1 ml) a 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (0,20 g, 0,60 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,13 g, 0,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (0,39 g, 1,21 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 76 %).

Etapa 4. Ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metiloxi)pirimidin-2-il)benzoico: se disolvieron 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoato de metilo (0,20 g, 0,46 mmol) y LiOH·H₂O (0,09 g, 2,32 mmol) en THF (4 ml)/MeOH (4 ml)/H₂O (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (20 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g, 77 %).

Etapa 5. Compuesto 1051: ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metiloxi)pirimidin-2-il)benzoico (0,04 g, 0,10 mmol), L-prolinamida (0,01 g, 0,13 mmol), HOBt (0,02 g, 0,21 mmol), EDC (0,04 g, 0,21 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,21 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 93 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 2H), 8,41 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,08 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H, J = 7,3, 5,1 Hz), 3,95 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,50 - 3,66 (m, 2H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 3H), 2,05 - 2,17 (m, 4H), 1,65 - 1,91 (m, 4H), 1,41 - 1,49 (m, 4H), 1,20 - 1,26 (m, 2H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 512,3 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1051 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 126 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metiloxi)pirimidin-2-il)benzoico y el reactivo de la tabla 125.

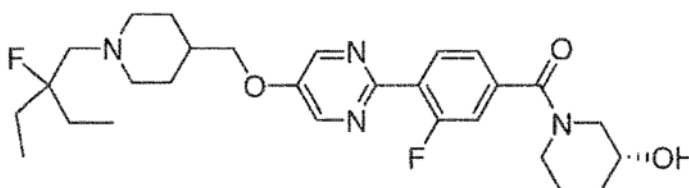
Tabla 125. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1052*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	50
1053	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	77

Tabla 126. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1052*	(R)-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)fenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 2H), 8,39 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,95 - 4,01 (m, 3H), 3,33 - 3,88 (m, 4H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,27 - 2,06 (m, 14H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 499,3 (M ⁺ + H).
1053	(R)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 2H), 8,42 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,53 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,75 - 3,78 (m, 1H), 3,09 - 3,15 (m, 1H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,33 - 2,36 (m, 1H), 2,15 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,19 - 2,06 (m, 14H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 526,3 (M ⁺ + H).

Ejemplo 112. Compuesto comparativo 1056: (R)-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorofenil)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapa 1. 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo: A 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 1051; 0,25 g, 0,75 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,16 g, 0,83 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,03 g,

0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (0,49 g, 1,51 mmol), se le añadió DME (4 ml)/ H_2O (1 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,21 g, 61 %).

Etapas 2. Ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico: se disolvieron 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo (0,21 g, 0,46 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,09 g, 2,34 mmol) en THF (4 ml)/MeOH (4 ml)/ H_2O (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (30 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,14 g, 71 %).

Etapas 3. Compuesto comparativo 1056: ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico (0,04 g, 0,10 mmol), clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol (0,01 g, 0,12 mmol), HOBT (0,02 g, 0,20 mmol), EDC (0,04 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,02 g, 0,20 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 42 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 2H), 8,06 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 - 7,33 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,29 - 3,79 (m, 4H), 3,00 - 3,02 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,15 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,27-2,06 (m, 15H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 517,3 (M^+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 1056 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 128 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico y el reactivo de la tabla 127.

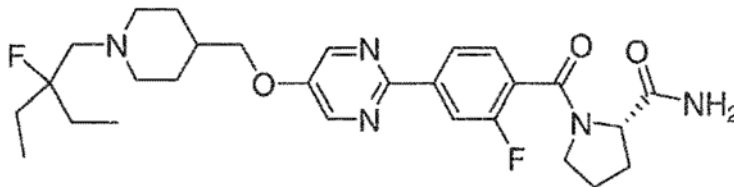
Tabla 127.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1057	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	14

Tabla 128.

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
1057	(R)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-3-fluorobenzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 2H), 8,10 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,23 ~ 7,36 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,28 ~ 5,29 (m, 1H), 3,98 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,78 ~ 3,97 (m, 1H), 3,11 ~ 3,18 (m, 1H), 2,94 ~ 3,04 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,28 ~ 2,37 (m, 1H), 2,13 ~ 2,18 (m, 2H), 1,42 ~ 1,87 (m, 14H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 544,3 (M^+ + H).

Ejemplo 113. Compuesto 1054: (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pyrimidin-2-il)-2-fluorobenzoil)piperidin-2-carboxamida



Etapas 1. 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo: se le añadió DME (4 ml)/ H_2O (1 ml) a 2-cloro-5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto 1051; 0,25 g, 0,75 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,17 g, 0,83 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,03 g, 0,03 mmol) y Cs_2CO_3 (0,49 g, 1,51 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado se añadió con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 4 g; EtOAc/hexano = 0 % a 30 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,26 g, 74 %).

Etapas 2. Ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico: se disolvieron 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo (0,26 g, 0,60 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,12 g, 3,02 mmol) en THF (4 ml)/MeOH (4 ml)/ H_2O (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma

temperatura durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (20 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,19 g, 72 %).

Etapa 3. Compuesto 1054: ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico (0,04 g, 0,10 mmol), L-prolinamida (0,01 g, 0,12 mmol), HOBT (0,02 g, 0,20 mmol), EDC (0,04 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,20 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 4 g; metanol/diclorometano = 0 % a 15 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 90 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 2H), 8,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,96 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,81 - 4,84 (m, 1H), 3,96 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,38 - 3,56 (m, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,44 - 2,50 (m, 3H), 1,26 - 2,18 (m, 14H), 0,90 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 530,3 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1054 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 130 se sintetizaron usando ácido 4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico y el reactivo de la tabla 129.

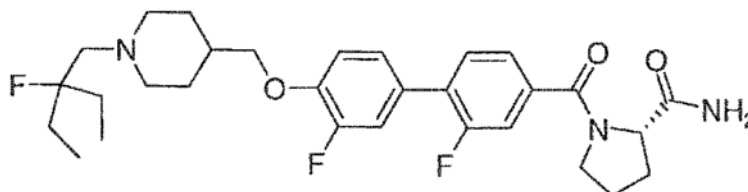
Tabla 129.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
1055	clorhidrato de (R)-piperidin-2-carboxamida	33

Tabla 130.

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
1055	(R)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)-2-fluorobenzoil)piperidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 2H), 8,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,33 (s, 1H), 5,47 - 5,56 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 3,20 - 3,22 (m, 1H), 3,02 - 3,05 (m, 2H), 2,45 - 2,51 (m, 2H), 2,08 (t, 2H, J = 19,7 Hz), 1,20 - 1,83 (m, 15H), 0,91 (t, 6H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 544,3 (M ⁺ + H).

Ejemplo 114. Compuesto 937: (S)-1-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida



Etapa 1. 3-((4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentano-3-ol: se añadió EtOH (5 ml)/H₂O (5 ml) a clorhidrato de 4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 725; 500 mg, 1,54 mmol), 2,2-dietiloxirano (771 mg, 7,70 mmol) y K₂CO₃ (426 mg, 3,08 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El material obtenido, que es el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (542 mg, 90 %), se usó sin más purificación.

Etapa 2. 4-((bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidina: se disolvió 3-((4-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)pentano-3-ol (524 mg, 1,40 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (184 µl, 1,40 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (371 mg, 68 %).

Etapa 3. 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-carboxilato de etilo: 4-((bromo-2-fluorofenoxi)metil)-1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidina (371 mg, 0,95 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (188 mg, 0,95 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (78 mg, 0,10 mmol) y Cs₂CO₃ (619 mg, 1,90 mmol) se añadieron a agua (2 ml)/DME (6 ml). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 30 % ~ 70 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de

color blanco (242 mg, 53 %).

Etapa 4. Ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-carboxilato de etilo (242 mg, 0,51 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se le añadió LiOH-H₂O (106 mg, 2,53 mmol) poco a poco a temperatura ambiente, seguido de

Etapa 5. Compuesto 937: ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-carboxílico (40 mg, 0,09 mmol), EDC (34 mg, 0,18 mmol) y HOBt (24 mg, 0,18 mmol) se le añadió, se disolvió DIPEA (32 µl, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (20 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante un día. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 95 % ~ 5 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 87 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,89 (s a, 0,5H), 5,47 (s a, 0,5H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 10,4 Hz), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 1,92 - 1,66 (m, 10H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); MS (ESI) m/z 546 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 937 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 132 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 131.

Tabla 131. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
940*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	71
941*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	65
942*	clorhidrato de (S)-piperidin-3-ol	69
943*	(S)-pirrolidin-3-ol	67

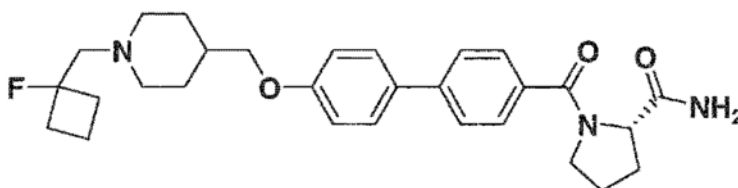
Tabla 132. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN 1H, MS (ESI)
940*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 - 7,22 (m, 4H), 6,98 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,49 (s a, 1H), 3,48 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 3,40 - 3,21 (m, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,58 (t, 2H, J = 11,8 Hz), 2,05 - 1,71 (m, 12H), 1,28 - 1,25 (m, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 6H); MS (ESI) m/z 533 (M ⁺ + H).
941*	(R)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,44 - 4,42 (m, 1H), 3,92 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 2,99 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 3H), 1,93 - 1,88 (m, 1H), 1,83 (d, 3H, J = 11,9 Hz), 1,75 - 1,63 (m, 6H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 0,93 - 0,79 (m, 6H); MS (ESI) m/z 533 (M ⁺ + H).
942*	(S)-(4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34 - 7,22 (m, 4H), 6,98 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,49 (s a, 1H), 3,48 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 3,40 - 3,21 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,58 (t, 2H, J = 11,8 Hz), 2,05 - 1,71 (m, 12H), 1,28 - 1,25 (m, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 6H); MS (ESI) m/z 533 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
943*	(S)-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2,3'-difluorobifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 - 7,26 (m, 5H), 7,03 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 4,62 - 4,61 (m, 1H), 3,91 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,83 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,79 (m, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 2,99 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 2,48 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,17 - 2,12 (m, 2H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,82 - 1,81 (m, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 4H), 1,44 - 1,40 (m, 2H), 0,92 - 0,88 (m, 6H); MS (ESI) m/z 519 (M ⁺ + H).

Ejemplo 115. Compuesto 922: (S)-1-(4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 1-((4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanol: 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 4 del compuesto comparativo 686; 0,10 g, 0,33 mmol), 1-oxaespíro[2,3]hexano (55 mg, 0,65 mmol) y Et₃N (0,23 µl, 1,63 mmol) se disolvieron en EtOH 2 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 78 %).

Etapas 2. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidina: se disolvió 1-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclobutanol (0,61 g, 1,72 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml. Se le añadió DAST (0,23 µl, 1,72 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (12 g, cartucho de gel de sílice ISU, MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (234 mg, 38 %).

Etapas 3. 4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidina (234 mg, 0,66 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (0,14 g, 0,79 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol) y Cs₂CO₃ (0,64 g, 1,97 mmol) se añadieron a los disolventes mezclados de 1,4-dioxano/H₂O 3 ml/ml. La mezcla se calentó a 140 °C con radiación microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró a través de Celite para eliminar un sólido y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, metanol/diclorometano = 0 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (194 mg, 72 %).

Etapas 4. Ácido 4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: Se disolvieron 4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,47 mmol) y LiOH·H₂O (0,1 g, 2,35 mmol) en THF/MeOH/H₂O 6 ml/2 ml/2 ml y después se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,18 g, 94 %).

Etapas 5. Compuesto 922: ácido 4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (0,04 g, 0,10 mmol), EDCI (0,04 g, 0,20 mmol), HOBT (0,03 g, 0,20 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,50 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (0,02 g, 0,20 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 12 horas. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y concentrado proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,03 g, 58 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (s, 4H), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,04 (s a, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,65 (s a, 1H), 4,81 (s a, 1H), 3,85 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 3,01 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,66 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,28 - 2,00 (m, 10H), 1,87 - 1,81 (m, 3H), 1,50 - 1,44 (m, 4H); MS (ESI) m/z 494 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 922 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 134 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 133.

Tabla 133. (* marca el compuesto comparativo)

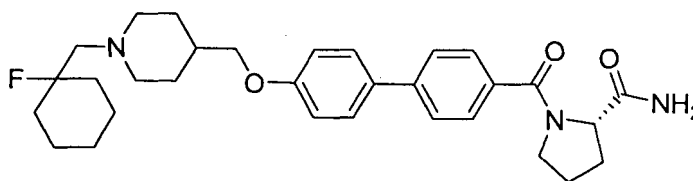
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
------------------	----------	-----------------

923*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	38
924*	(S)-pirrolidin-3-ol	70
925*	(R)-piperidin-3-ol	46

Tabla 134. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
923*	(R)-(4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 - 7,53 (m, 4H), 7,51 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,52 - 4,48 (m, 1H), 3,83 - 3,59 (m, 6H), 2,98 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,64 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 8H), 1,86 - 1,78 (m, 6H), 1,48 - 1,41 (m, 5H); MS (ESI) m/z 481 (M+ + H).
924*	(S)-(4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,55 - 7,49 (m, 6H), 6,96 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 49,6 Hz), 3,84 - 3,47 (m, 6H), 3,01 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,66 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,34 - 2,03 (m, 8H), 1,96 - 1,80 (m, 3H), 1,55 - 1,26 (m, 4H); MS (ESI) m/z 467 (M+ + H).
925*	(R)-(4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 - 7,45 (m, 6H), 6,98 - 6,96 (m, 2H), 4,02 - 3,41 (m, 7H), 4,02 - 3,41 (m, 7H), 3,01 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,66 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,34 - 2,03 (m, 7H), 1,95 - 1,64 (m, 8H), 1,55 - 1,41 (m, 4H); MS (ESI) m/z 481 (M+ + H).

Ejemplo 116. Compuesto 760: (S)-1-(4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapas 1. 1-((4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanol: clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (500 mg, 1,63 mmol), 1-oxaespíro[2.5]octano (274 mg, 2,45 mmol) y K₂CO₃ (113 mg, 0,82 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se añadieron etanol 4 ml y agua 2 ml al mismo. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. Después de eliminar el etanol, se añadió un poco de agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se lavó a fondo con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (520 mg, 83 %).

Etapas 2. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidina: se disolvió 1-((4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)ciclohexanol (400 mg, 1,05 mmol) en CH₂Cl₂ 10 ml. Se le añadió Deoxo-Fluor® (0,23 ml, 1,26 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50 % /hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 25 %).

Etapas 3. 4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidina (115 mg, 0,30 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (60 mg, 0,33 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (6 mg, 0,01 mmol), Cs₂CO₃ (291 mg, 0,90 mmol) se añadieron en un reactor de microondas y después se le añadió 1,4-dioxano 4 ml y agua 2 ml. La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se añadió con agua y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 % /hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 76 %).

Etapas 4. Ácido 4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,23 mmol) en los disolventes mezclados de THF 2 ml/agua 2 ml. Se le añadió LiOH·H₂O (20 mg, 0,46 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M a la misma, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 98 %).

Etapas 5. Compuesto 760: ácido 4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (50 mg,

0,12 mmol), L-prolinamida (20 mg, 0,18 mmol), EDC (45 mg, 0,24 mmol) y HOBt (32 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. Se le añadió DIPEA (30 mg, 0,24 mmol) y la reacción se realizó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió con agua. El sólido formado se filtró, se lavó con agua a fondo y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (15 mg, 25 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 - 7,52 (m, 5H), 7,02 - 6,97 (m, 3H), 5,42 (s, 1H), 4,85 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 1,65 - 1,24 (m, 11H); MS (ESI) m/z 522 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 760 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 136 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 135.

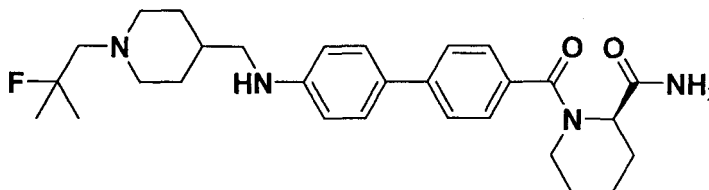
Tabla 135. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
761*	clorhidrato de (R)-piperidin-3-ol	28

Tabla 136. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
761*	(R)-4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 4,02 - 3,42 (m, 7H), 3,07 (m, 2H), 2,59 - 2,06 (m, 5H), 2,00 - 1,80 (m, 8H), 1,80 - 1,24 (m, 11H); MS (ESI) m/z 509 (M ⁺ + H).

Ejemplo 117. Compuesto comparativo 857: (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-((4-bromofenilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvió 4-bromobencenoamina (4,00 g, 18,76 mmol) en MeOH 100 ml. Se le añadió ácido acético (1,03 ml, 18,76 mmol) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de t-butilo (3,38 g, 19,69 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se le añadió lentamente NaCNBH₃ (1,17 g, 18,75 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera tres veces. La capa orgánica obtenida se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice de 4 g de ISCO, EtOAc al 0 - 30 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,00 g, 43 %).

Etapa 2. 4-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo: se disolvieron 4-((4-bromofenilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (3,00 g, 8,12 mmol) y NaH (0,39 g, 16,24 mmol) en DMF (100 ml). A 0 °C, se le añadió bromuro de bencilo (2,08 g, 12,18 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,70 g, 72 %).

Etapa 3. Clorhidrato de N-bencil-4-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)bencenoamina: se disolvió 4-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (5,20 g, 14,08 mmol) en EtOAc (100 ml). A temperatura ambiente, se le añadió HCl en 1,4-dioxano (17,60 ml, 70,40 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,80 g, 86 %).

Etapa 4. 1-(4-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-il)-2 metilpropan-2-ol: se disolvieron clorhidrato de N-bencil-4-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)bencenoamina (2,40 g, 6,70 mmol) y K₂CO₃ (4,63 g, 33,51 mmol) en EtOH (10 ml)/H₂O (10 ml). Se le añadió 1,2-epoxi-2-metilpropano (5,95 ml, 67,02 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se usó sin más purificación en la etapa siguiente (2,00 g, 69 %, aceite incoloro).

Etapa 5. N-bencil-4-bromo-N-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-2-il)metil)bencenoamina: se disolvió 1-(4-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-il)-2 metilpropan-2-ol (4,00 g, 9,27 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). A 0 °C, se le añadió DAST (1,64 g, 10,19 mmol). Seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución

acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,87 g, 71 %).

Etapa 6. 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo: N-bencil-4-bromo-N'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-2-il)metil)bencenoamina (1,00 g, 2,30 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,41 g, 2,30 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,07 g, 0,11 mmol) y Cs_2CO_3 (1,50 g, 4,61 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (12 ml)/ H_2O (3 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,89 g, 78 %).

Etapa 7. 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,89 g, 1,82 mmol) en MeOH (3 ml)/EtOAc (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió NH_4COOH (1,14 g, 18,21 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc/hexano =

0 % a 30 %) y el concentrado proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,40 g, 55 %).

Etapa 8. Ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,40 g, 1,0 mmol) en THF (3 ml)/ H_2O /MeOH (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,21 g, 5,01 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,32 g, 84 %).

Etapa 9. Compuesto comparativo 857: ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxílico (0,10 g, 0,23 mmol), EDCI (0,09 g, 0,47 mmol), HOBt (0,06 g, 0,47 mmol) y DIPEA (0,15 g, 1,18 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (R)-piperidin-2-carboxamida (0,06 g, 0,47 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. El concentrado se añadió con agua (6 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró, se secó y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , diclorometano/metanol = 0 % a 5 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,06 g, 51 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,27 (m, 6H), 6,67 - 6,61 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,83 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,13 - 2,94 (m, 5H), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,33 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,12 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,75 - 1,55 (m, 8H), 1,38 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 495 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 857 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 138 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 137.

Tabla 137. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
858*	(S)-pirrolidin-2-ilmetanol	78
859*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	69
867*	(R)-piperidin-3-ol	54
868*	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	68
869*	(S)-pirrolidin-3-ol	66

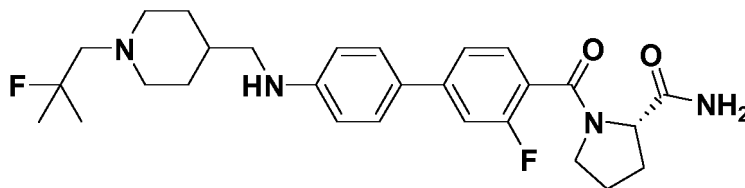
Tabla 138. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ^1H , MS (ESI)
858*	(S)-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,50 (m, 4H), 7,43 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,37 (m, 1H), 3,75 - 3,57 (m, 4H), 3,03 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,95 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,13 - 2,07 (m, 3H), 1,73 - 1,70 (m, 6H), 1,37 - 1,31 (m, 8H); MS (ESI) m/z 468 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
859*	(R)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 - 7,50 (m, 4H), 7,42 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,38 - 4,36 (m, 1H), 3,75 - 3,73 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,03 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,95 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,44 - 2,38 (m, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 3H), 1,92 - 1,56 (m, 5H), 1,36 - 1,31 (m, 8H); MS (ESI) m/z 468 (M+ + H).
867*	(R)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona; MS (ESI) m/z 468 (M+ + H).
868*	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 - 7,52 (m, 4H), 7,42 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 4,68 (t, 1H, J = 6,9 Hz), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,02 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 2,95 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,43 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,21 - 2,00 (m, 5H), 1,72 - 1,69 (m, 4H), 1,56 - 1,23 (m, 8H); MS (ESI) m/z 482 (M+ + H).
869*	(S)-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 - 7,37 (m, 4H), 7,36 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 6,60 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,43 - 4,26 (m, 1H), 3,72 - 3,53 (m, 5H), 2,97 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,90 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,39 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 4H), 1,67 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,59 - 1,56 (m, 1H), 1,33 - 1,25 (m, 8H); MS (ESI) m/z 454 (M+ + H).

Ejemplo 118. Compuesto comparativo 870: (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida



Etapa 1. 4'-((bencil((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo: N-bencil-4-bromo-N-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)bencenoamina (0,80 g, 1,84 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico (0,36 g, 1,84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,69 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (12 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se añadió con solución acuosa saturada de salmuera y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,74 g, 79 %).

Etapa 2. 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxilato de etilo: se disolvió 4'-((bencil((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)-3-fluorobifenil-4-carboxilato de etilo (0,74 g, 1,41 mmol) en MeOH (3 ml)/EtOAc (5 ml). A temperatura ambiente, se le añadió NH₄COOH (0,89 g, 14,15 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,40 g, 67 %).

Etapa 3. Ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxilato de etilo (0,37 g, 0,88 mmol) en THF (3 ml)/H₂O/MeOH (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió LiOH·H₂O (0,18 g, 4,44 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (10 ml) y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,35 g, 97 %).

Etapa 4. Compuesto comparativo 870: ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico (0,06 g, 0,14 mmol), EDCI (0,05 g, 0,29 mmol), HOBt (0,04 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (0,03 g, 0,29 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. El concentrado se añadió con agua (5 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano/metanol = 0 % a 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,04 g, 61 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,95 (s a, 1H), 6,67 (d, 2H, J = 8,8 Hz),

5,59 (s a, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 3,06 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,46 - 2,40 (m, 3H), 2,15 - 1,86 (m, 5H), 1,74 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 1,60 - 1,56 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 499 (M+ + H).

- 5 De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 870 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 140 se sintetizaron usando ácido 3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 139.

Tabla 139.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
871*	(R)-piperidin-3-carboxamida	40

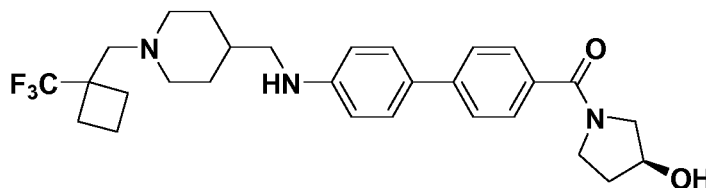
10

Tabla 140.

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
871*	(R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 3H), 6,66 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,54 (s a, 1H), 4,17 - 4,14 (m, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 3,06 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,58 (s a, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,15 - 1,46 (m, 9H), 1,39 - 1,18 (m, 8H); MS (ESI) m/z 513 (M+ + H).

Ejemplo 119. Compuesto comparativo 1020: (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)metanona

15



Etapas 1. (4'-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona: clorhidrato de N-bencil-4-bromo-N-(piperidin-4-ilmetil)bencenoamina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 857; 0,80 g, 4,75 mmol), EDCI (1,82 g, 9,51 mmol), HOBt (1,28 g, 9,51 mmol) y DIPEA (4,15 ml, 23,79 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). A temperatura ambiente, se le añadió ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (1,97 g, 4,99 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,30 g, 53 %).

20

25

Etapas 2. N-bencil-4-bromo-N-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)bencenoamina: se disolvió (4'-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-il)(1-(trifluorometil)ciclobutil)metanona (1,30 g, 2,55 mmol) en THF (15 ml) y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. El concentrado con calentamiento y agitación durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g; EtOAc/hexano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,96 g, 75 %).

30

35

Etapas 3. 4'-((bencil((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo: N-bencil-4-bromo-N-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)bencenoamina (0,96 g, 1,93 mmol), ácido 4-(metoxycarbonil)fenilborónico (0,34 g, 1,93 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,06 g, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,26 g, 3,87 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (12 ml)/H₂O (3 ml). La mezcla se calentó a 115 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,80 g, 75 %).

40

Etapas 4. 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo: 4'-((bencil((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,80 g, 1,45 mmol) y Pd al 10 % en peso/C (0,3 g), NH₄COOH (0,91 g, 14,52 mmol) se disolvieron en MeOH (6 ml)/EtOAc (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con calentamiento durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El concentrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía

45

50

en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,44 g, 65 %).

Etapa 5. Ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico: se disolvieron 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,44 g, 0,95 mmol) y LiOH·H₂O (0,20 g, 4,77 mmol) en THF (2 ml)/H₂O/MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (20 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,42 g, 98 %).

Etapa 6. Compuesto comparativo 1020: ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico (0,05 g, 0,11 mmol), EDCI (0,04 g, 0,22 mmol), HOBt (0,03 g, 0,22 mmol) y DIPEA (0,09 ml, 0,56 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-3-ol (0,02 g, 0,22 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,03 g, 64 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,62 (s a, 0,5H), 4,41 (s a, 0,5H), 3,81 - 3,43 (m, 5H), 3,07 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,88 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,23 - 1,73 (m, 12H), 1,39 - 1,35 (m, 3H); MS (ESI) m/z 516 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto 1020 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 142 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 141.

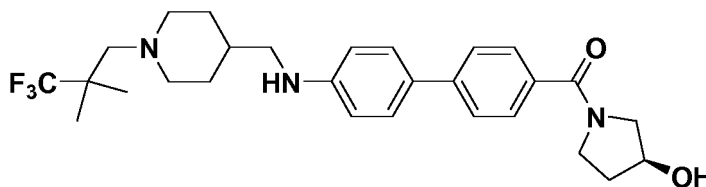
Tabla 141. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
926*	(R)-piperidin-3-ol	70
1021*	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	64
1022*	(S)-piperidin-3-ol	60
1023*	(R)-piperidin-2-carboxamida	61

Tabla 142. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
926*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,42 (d, 4H, J = 7,4 Hz), 6,65 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,87 - 3,22 (m, 5H), 3,05 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,86 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,50 (s, 2H), 2,25 - 1,58 (m, 15H), 1,39 - 1,31 (m, 2H); MS (ESI) m/z 530 (M ⁺ + H).
1021*	(S)-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (s, 4H), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,27 (s a, 1H), 6,67 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 5,59 (s a, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,07 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,88 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,52 (s, 2H), 2,24 - 1,73 (m, 15H), 1,39 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 543 (M ⁺ + H).
1022*	(S)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 4H, J = 8,8 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,91 - 3,31 (m, 5H), 3,07 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,88 (d, 2H, J = 11,4 Hz), 2,52 (s, 2H), 2,24 - 1,76 (m, 15H), 1,73 - 1,36 (m, 2H); MS (ESI) m/z 530 (M ⁺ + H).
1023*	(R)-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,59 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 4H), 6,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,58 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,29 (s a, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,08 - 3,06 (m, 3H), 2,88 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,52 (s, 2H), 2,23 - 1,57 (m, 16H), 1,39 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 557 (M ⁺ + H).

Ejemplo 120. Compuesto comparativo 1024: (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)metanona



Etapa 1. 1-(4'-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ona: clorhidrato

de N-bencil-4-bromo-N-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)bencenoamina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 857; 0,80 g, 5,12 mmol), EDCI (1,96 g, 10,25 mmol), HOBt (1,38 g, 10,25 mmol) y DIPEA (4,47 ml, 25,62 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml). A temperatura ambiente, se le añadió ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (2,13 g, 5,38 mmol), seguido de agitación a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,54 g, 60 %).

Etapa 2. N-bencil-4-bromo-N-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)bencenoamina: se disolvió 1-(4-((bencil(4-bromofenil)amino)metil)piperidin-1-il)-3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ona (1,54 g, 3,09 mmol) en THF (15 ml) y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a presión reducida. El concentrado con calentamiento durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 40 g; EtOAc/hexano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,42 g, 28 %).

Etapa 3. 4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo: N-bencil-4-bromo-N-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)bencenoamina (0,42 g, 0,86 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,15 g, 0,86 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,02 g, 0,04 mmol) y Cs_2CO_3 (0,56 g, 1,73 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (12 ml)/ H_2O (3 ml). La mezcla se calentó a 115 °C con radiación microondas durante 20 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,37 g, 79 %).

Etapa 4. 4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo: se añadió 4'-((bencil(1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,37 g, 0,68 mmol), Pd al 10 %/C (0,15 g) y NH_4COOH (0,43 g, 6,86 mmol) a MeOH (3 ml)/EtOAc (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar un sólido. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; EtOAc/hexano = 0 % a 20 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,24 g, 77 %).

Etapa 5. Ácido 4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico: se disolvieron 4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,24 g, 0,53 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,11 g, 2,67 mmol) en THF (2 ml)/ H_2O /MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua (20 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,22 g, 94 %).

Etapa 6. Compuesto comparativo 1024: ácido 4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico (0,06 g, 0,13 mmol), EDCI (0,05 g, 0,27 mmol), HOBt (0,03 g, 0,27 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). A temperatura ambiente, se le añadió (S)-pirrolidin-3-ol (0,02 g, 0,27 mmol), seguido de agitación a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre MgSO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,04 g, 67 %).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 - 7,53 (m, 4H), 7,44 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,58 (s a, 0,5H), 4,41 (s a, 0,5H), 3,82 - 3,43 (m, 5H), 3,05 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,82 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,39 (s, 2H), 2,29 (t, 2H, J = 11,0 Hz), 1,95 - 1,70 (m, 5H), 1,37 - 1,31 (m, 2H), 1,10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 504 (M^+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 1024 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 144 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 143.

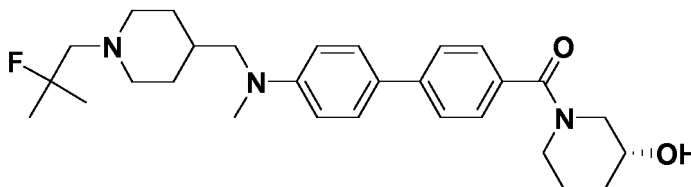
Tabla 143. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
927*	(R)-piperidin-3-ol	34
1025*	(S)-pirrolidin-2-carboxamida	67
1026*	(S)-piperidin-3-ol	72

Tabla 144. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
927*	(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-(((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,43-7,41 (m, 4H), 7,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,87-3,40 (m, 5H), 3,04 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,81 - 2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,28 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 1,93 - 1,52 (m, 7H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,08 (d, 6H); MS (ESI) m/z 518 (M+ + H).
1025*	(S)-1-(4'-(((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (s, 4H), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,07 (s a, 1H), 6,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,66 (s a, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,82 - 7,80 (m, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,06 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,82 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,43 - 2,38 (m, 3H), 2,29 (t, 2H, J = 11,4 Hz), 2,13 - 1,57 (m, 7H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 531 (M+ + H).
1026*	(S)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-(((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,90 - 3,32 (m, 5H), 3,06 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,82 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,39 (s, 2H), 2,28 (t, 2H, J = 12,2 Hz), 2,05 - 1,57 (m, 6H), 1,35 - 1,26 (m, 3H), 1,10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 518 (M+ + H).

Ejemplo 121. Compuesto comparativo 852: (R)-(4'-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)(metil)amino)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



5

se disolvió (R)-(4'-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona (compuesto comparativo 867, 0,02 g, 0,05 mmol) se disolvió en acetonitrilo 5 ml. Se le añadió formaldehído (0,01 ml, 0,27 mmol) y ácido acético (0,30 ml, 0,05 mmol), seguido de agitación durante un día y después se enfrió la temperatura. A 0 °C, se le añadió NaCNBH₃ (0,30 mg, 0,05 mmol) lentamente, seguido de aumento de la temperatura y agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la reacción se interrumpió mediante la adición de un poco de agua, la mezcla de reacción se añadió con agua y después se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se lavó varias veces con H₂O, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,01 g, 62 %).

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,47 (dd, 4H, J = 20,7, 8,7 Hz), 6,74 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,98 (s a, 2H), 3,24 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,02 - 2,96 (m, 5H), 2,50 - 2,41 (m, 5H), 2,13 - 1,65 (m, 9H), 1,39 - 1,26 (m, 8H); MS (ESI) m/z 482 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 852 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 146 se sintetizaron usando (R)-(4'-(((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metilamino)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona y el reactivo de la tabla 145.

20

Tabla 145. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
853*	Acetaldehído	45

25

Tabla 146. (* marca el compuesto comparativo)

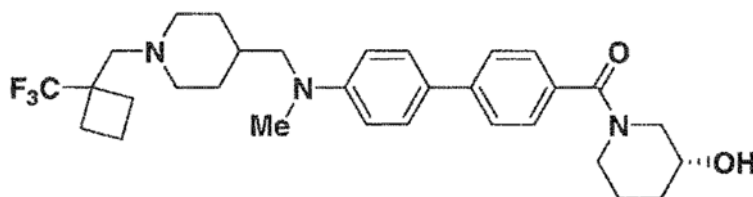
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
------------------	--

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
853*	(R)-(4'-(etil((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,57 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,49 - 7,27 (m, 4H), 6,73 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,21 - 3,87 (m, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 3,18 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 2,97 (d, 2H, J = 12,0 Hz), 2,46 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 6H), 1,72 - 1,69 (m, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 8H), 1,17 (t, 3H, J = 7,0 Hz); MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).

Ejemplo 122. Compuesto comparativo 928: (R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-(metil((1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)metanona

5



Se disolvieron (R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-(1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)metanona (compuesto comparativo 926, 0,03 g, 0,05 mmol), formaldehído (8 µl, 0,28 mmol) y AcOH (3 µl, 0,05 mmol) en acetonitrilo (3 ml), seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente y enfriando la temperatura lentamente a 0 °C. Se le añadió NaCNBH₃ (4 mg, 0,05 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El concentrado se añadió con agua (10 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g, 81 %).

10

15

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,51 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,03 - 3,42 (m, 5H), 3,25 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,86 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,51 (s, 2H), 2,24 - 1,65 (m, 15H), 1,38 - 1,34 (m, 2H); MS (ESI) m/z 544 (M+ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 928 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 148 se sintetizaron usando (R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-(1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)metanona y el reactivo de la tabla 147.

20

Tabla 147. (* marca el compuesto comparativo)

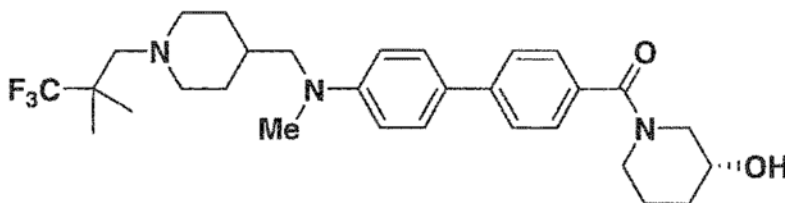
N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
929*	Acetaldehído	72

25

Tabla 148. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
929*	(R)-(4'-(etil((1-(1-(1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,48 - 7,42 (m, 4H), 6,72 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,98 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 5H), 3,17 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,86 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 2,500 (s, 2H), 2,25 - 1,67 (m, 15H), 1,43 - 1,17 (m, 5H); MS (ESI) m/z 558 (M+ + H).

Ejemplo 123. Compuesto comparativo 930: (R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-(metil((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)metanona

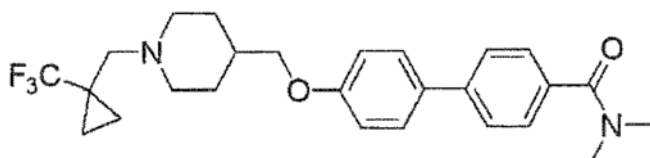


30

(R)-(3-hidroxipiperidin-1-il)(4'-((1-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropil)piperidin-4-il)metil)amino)bifenil-4-il)metanona (el producto de síntesis del compuesto comparativo 927; 0,03 g, 0,05 mmol), formaldehído (8 µl, 0,29 mmol) y AcOH (3 µl, 0,05 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (3 ml). A 0 °C, se le añadió NaCNBH₃ (4,00 mg, 0,05 mmol), seguido de

agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El concentrado se añadió con agua (8 ml) para suspenderlo y se filtró. El sólido obtenido se secó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho de 12 g; metanol/diclorometano = 0 % a 10 %) y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,01 g, 48 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (dd, 4H, $J = 20,3, 8,5$ Hz), 6,74 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 4,17 - 3,42 (m, 5H), 3,24 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,02 (s, 3H), 2,80 (d, 2H, $J = 11,4$ Hz), 2,37 (s, 2H), 2,27 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 2,23 - 1,50 (m, 7H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 1,51 (s, 6H); MS (ESI) m/z 532 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 124. Compuesto comparativo 552: N,N-dimetil-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxamida



Etapla 1. 4'-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona: se disolvieron clorhidrato de 4'-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 498; 200 mg, 0,65 mmol) y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (101 mg, 0,65 mmol) en CH_2Cl_2 4 ml. Se le añadió EDC (250 mg, 1,31 mmol) y HOBt (176 mg, 1,31 mmol). Finalmente, se le añadió DIPEA (0,57 ml, 3,26 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (239 mg, 90 %).

Etapla 2. 4'-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidina: se disolvió 4'-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona (239 mg, 0,59 mmol) en THF seco 10 ml y después se enfrió con un baño de hielo. Se le añadió LAH 1 M en THF (1,77 ml, 1,77 mmol) gota a gota lentamente, seguido de aumento de la temperatura a temperatura ambiente lentamente y agitación durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. Después de la adición de EtOAc a la misma, el precipitado resultante se filtró y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (64 mg, 28 %).

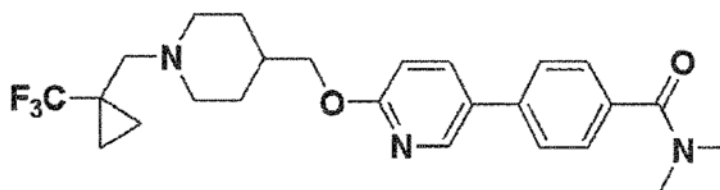
Etapla 3. 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvieron 4'-((4-bromofenoxi)metil)-1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidina (50 mg, 0,127 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (28 mg, 0,15 mmol) en dioxano 1 ml. Se le añadió agua 0,3 ml. Se le añadió $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (30 μg , 0,01 mmol) y Cs_2CO_3 (125 mg, 0,38 mmol). La reacción se realizó a 140 °C con radiación microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de Celite para eliminar el sólido y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (30 mg, 53 %).

Etapla 4. Ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (30 mg, 0,07 mmol) en THF 2 ml. Se le añadió MeOH 1 ml y H_2O 1 ml. Se le añadió LiOH (14 mg, 0,34 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de acidificar con HCl 1 N, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 97 %).

Etapla 5. Compuesto comparativo 552: se disolvieron ácido 4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (28 mg, 0,07 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (11 mg, 0,13 mmol) en DMF 1 ml. Se le añadió EDC (25 mg, 0,13 mmol) y HOBt (18 mg, 0,13 mmol). Finalmente, se le añadió DIPEA (57 μl , 0,26 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se le añadió agua 5 ml y se filtró para dar un sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/ CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 76 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 3,83 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,13 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,98 (d, 2H, $J = 11,3$ Hz), 2,54 (s, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,40 (dd, 2H, $J = 12,2, 2,6$ Hz), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,65 (s, 2H); MS (ESI) m/z 461 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ejemplo 125. Compuesto comparativo 580: N,N-dimetil-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzamida



Etapa 1. 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo: 5-bromo-2-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridina (el producto de la etapa de síntesis 3 del compuesto comparativo 589; 0,50 g, 1,27 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,25 g, 1,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0,04 mmol), Cs₂CO₃ (1,24 g, 3,81 mmol) se añadieron en un reactor microondas y después se le añadió dioxano 6 ml y agua 3 ml. La reacción se realizó a 100 °C con radiación microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,40 g, 70 %).

Etapa 2. Ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico: se disolvió 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo (0,40 g, 0,89 mmol) en THF 10 ml. Se le añadió LiOH·HiO (0,07 g, 1,78 mmol) en agua 10 ml y la reacción se realizó a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a presión reducida. Después de la adición de HCl 1 M 5 ml al mismo, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,37 g, 96 %).

Etapa 3. Compuesto comparativo 580: ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico (0,05 g, 0,12 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,02 g, 0,23 mmol), EDC (0,04 g, 0,23 mmol) y HOBt (0,03 g, 0,23 mmol) se disolvieron en DMF 2 ml. se le añadió DIPEA (0,04 ml, 0,23 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-70 %/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,01 g, 19 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,54 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 8H), 2,54 (m, 2H), 2,19 - 1,80 (m, 5H), 1,52 - 1,26 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 462,2 (M⁺ + H); MS (ESI) m/z 462 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 580 descrito anteriormente (Etapa 3), los compuestos de la tabla 150 se sintetizaron usando ácido 4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoico y el reactivo de la tabla 149.

Tabla 149. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
582*	morfolina	22
583*	piperidina	26
584*	pirrolidina	32
585*	(S)-3-pirrolidinol	29
586	L-prolinamida	41
587*	4-piperidinmetanol	65

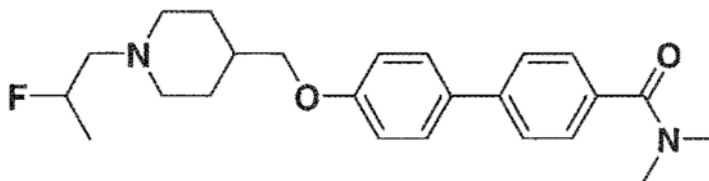
Tabla 150. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
582*	morfolino(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,54 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,82 - 3,25 (m, 9H), 3,09 - 2,40 (m, 4H), 2,25 - 1,25 (m, 6H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 504 (M ⁺ + H).
583*	piperidin-1-il(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,52 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,10 - 1,25 (m, 13H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 502 (M ⁺ + H).
584*	pirrolidin-1-il(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,58 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 3,68 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,50 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,99 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,08 - 1,26 (m, 11H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 488 (M ⁺ + H).

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
585*	(S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)(4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 6,82 (m, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,86 - 3,48 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,22 - 1,63 (m, 8H), 1,57 - 1,38 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 504 (M ⁺ + H).
586	(S)-1-(4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,60 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 7,00 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,43 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,79 - 2,42 (m, 2H), 2,22 - 1,65 (m, 9H), 1,42 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 531 (M ⁺ + H).
587*	(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)(4-(6-((1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,51 (dd, 4H, J = 19,3, 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,77 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,20 - 2,70 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,05 - 1,65 (m, 9H), 1,42 - 1,11 (m, 4H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 532 (M ⁺ + H).

Ejemplo 126. Compuesto comparativo 688: 4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida



Etapa 1. 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 686; 200 mg, 0,65 mmol) en EtOH 1 ml. Se le añadió 2-metiloxirano (379 mg, 6,52 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1,31 mmol) y agua 1 ml. La mezcla se agitó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, el EtOH se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y después se añadió a la misma una pequeña cantidad de agua. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (190 mg, 88 %).

Etapa 2. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoropropil)piperidina: se disolvió 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)propan-2-ol (190 mg, 0,58 mmol) en CH₂Cl₂ 2 ml. Se le añadió Deoxo-fluor (141 mg, 0,64 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (180 mg, 94 %).

Etapa 3. 4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoropropil)piperidina (190 mg, 0,58 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (124 mg, 0,69 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (19 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (375 mg, 1,15 mmol) en 1,4-dioxano 2 ml y agua 0,5 ml. La mezcla se agitó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (87 mg, 39 %).

Etapa 4. Ácido 4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (87 mg, 0,23 mmol) en THF:MeOH:agua =4:2:1. Se le añadió LiOH·H₂O (19 mg, 0,45 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de ajustar el pH a menos de 6 usando HCl 1 N, el precipitado resultante se lavó a fondo con EtOAc y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (80 mg, 95 %).

Etapa 5. Compuesto comparativo 688: se disolvieron ácido 4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico (40 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de dimetilamina (18 mg, 0,22 mmol) y PyBOP (84 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ 1 ml. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se le añadió DIPEA (28 mg, 0,22 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se

purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EA) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 45 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,71 (m, 0,5H), 4,58 (m, 0,5H), 3,86 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,01 (m, 6H), 2,66 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z 413 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 688 descrito anteriormente, los compuestos de la tabla 152 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 151.

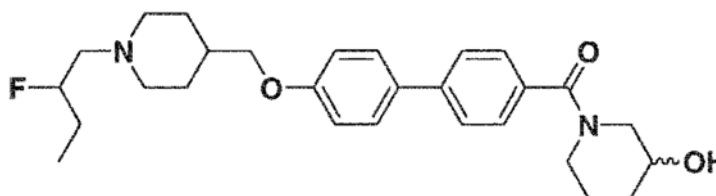
Tabla 151. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
689*	(R)-pirrolidin-2-ilmetanol	30

Tabla 152. (* marca el compuesto comparativo)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
689*	(4'-((1-(2-fluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (m, 6H), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,99 (m, 0,5H), 4,72 (m, 0,5H), 3,86 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,85 (m, 7H), 1,61 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) 1,30 (m, 3H); MS (ESI) m/z 455 (M ⁺ + H).

Ejemplo 127. Compuesto comparativo 690: (4'-((1-(2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(3-hidroxipiperidin-1-il)metanona



Etapas 1. 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)butan-2-ol: se disolvió clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 2 del compuesto comparativo 686; 200 mg, 0,65 mmol) en EtOH 1 ml. Se le añadió 2-etiloxirano (470 mg, 6,52 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1,31 mmol) y agua 1 ml. La mezcla se agitó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. Tras finalizar la reacción, el EtOH se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y después se añadió a la misma una pequeña cantidad de agua. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (134 mg, 88 %).

Etapas 2. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluorobutil)piperidina: se disolvió 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)butan-2-ol (134 mg, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ 2 ml. Se le añadió Deoxo-fluor (95 mg, 0,43 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (120 mg, 89 %).

Etapas 3. 4'-((1-(2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvió 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluorobutil)piperidina (150 mg, 0,44 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenil borónico (94 mg, 0,52 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (14 mg, 0,02 mmol), Cs₂CO₃ (284 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano 2 ml y agua 0,5 ml. La mezcla se agitó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar el residuo sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₃Cl₃) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 17 %).

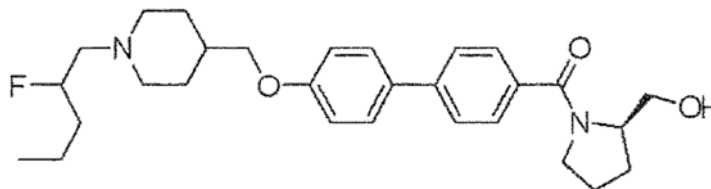
Etapas 4. Ácido 4'-((1-(2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (30 mg, 0,08 mmol) en THF:MeOH:agua =4:2:1. Se le añadió LiOH·H₂O (6 mg, 0,15 mmol) y se sometió a reflujo con calentamiento durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después de ajustar el pH a menos de 6 usando HCl 1 N, el precipitado resultante se lavó a fondo con EtOAc y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (21 mg, 72 %).

Etapas 5. Compuesto comparativo 690: se disolvieron ácido 4'-((1-(2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-bifenil-4-carboxílico (21 mg, 0,05 mmol), piperidin-3-ol (11 mg, 0,11 mmol) y PyBOP (43 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ 1 ml. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se le añadió DIPEA (14 mg, 0,11 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró para eliminar el residuo sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante

cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice ISCO, MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 54 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (m, 6H), 6,97 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 4,60 (m, 0,5H), 3,86 (m, 0,5H), 3,08 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 1,64 (m, 3H), 1,59 (m, 3H), 1,01 (t, 3H, J = 7,4 Hz); MS (ESI) m/z 469 (M⁺ + H).

Ejemplo 128. Compuesto comparativo 655: (R)-4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



Etapas 1. 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)pentano-2-ol: se suspendió clorhidrato de 4-((4-bromofenoxi)metil)piperidina (el producto de la etapa de síntesis 1 del compuesto comparativo 498; 500 mg, 1,63 mmol) y K₂CO₃ (450 mg, 3,26 mmol) en EtOH 2 ml. Se le añadió agua 2 ml y la mezcla se suspendió con un poco de calentamiento. Se le añadió 2-propiloxirano (1,40 g, 16,31 mmol). La reacción se realizó a 110 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (510 mg, 88 %).

Etapas 2. 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoropentil)piperidina: se disolvió 1-(4-((4-bromofenoxi)metil)piperidin-1-il)pentano-2-ol (510 mg, 1,43 mmol) en CH₂Cl₂ 4 ml. Se le añadió Deoxo-Fluor (348 mg, 1,58 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (395 mg, 77 %).

Etapas 3. 4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo: se disolvieron 4-((4-bromofenoxi)metil)-1-(2-fluoropentil)piperidina (250 mg, 0,70 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (151 mg, 0,84 mmol) en dioxano 2 ml. Se le añadió agua 0,5 ml. Se le añadió Pd(dbpf)Cl₂ (23 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (455 mg, 1,40 mmol). La reacción se realizó a 120 °C con radiación microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (115 mg, 40 %).

Etapas 4. Ácido 4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico: se disolvió 4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo (115 mg, 0,28 mmol) en THF 2 ml. Se le añadió MeOH 1 ml y H₂O 0,5 ml. La mezcla se añadió con LiOH·H₂O (23 mg, 0,56 mmol) y después se sometió a reflujo con calentamiento y agitación durante un día. Después de acidificar con HCl 1 N, el precipitado resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 90 %).

Etapas 5. Compuesto comparativo 655: ácido 4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)-bifenil-4-carboxílico (40 mg, 0,10 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (15 mg, 0,15 mmol) y PyBOP (78 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en DMF 1 ml. Se le añadió DIPEA (26 mg, 0,20 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (21 mg, 43 %).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (m, 4H), 7,52 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,78 (m, 0,5H), 4,64 (m, 0,5H), 4,42 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 1,80 (m, 5H), 1,63 (m, 2H), 1,47 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (ESI) m/z 483 (M⁺ + H).

De acuerdo con el proceso de síntesis del compuesto comparativo 655 descrito anteriormente (Etapas 5), los compuestos de la tabla 154 se sintetizaron usando ácido 4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)bifenil-4-carboxílico y el reactivo de la tabla 153.

Tabla 153.

N.º de compuesto	Reactivo	Rendimiento (%)
656*	L-prolinamida	48

Tabla 154.

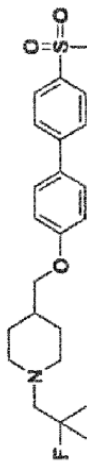
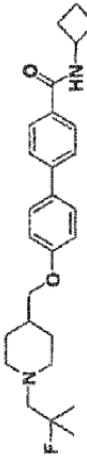
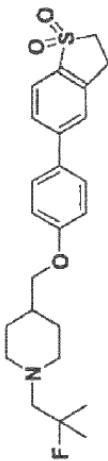
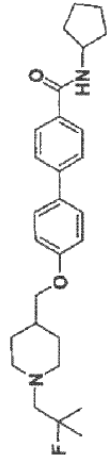
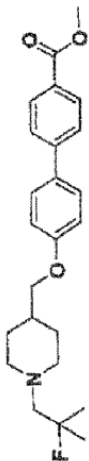
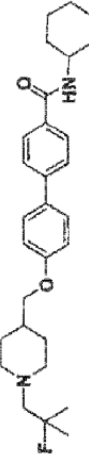
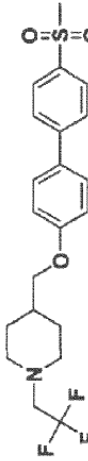
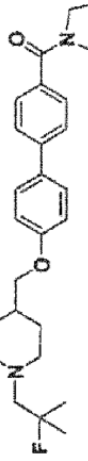
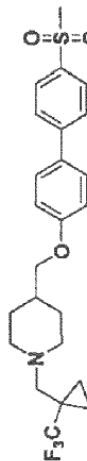
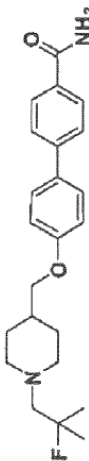
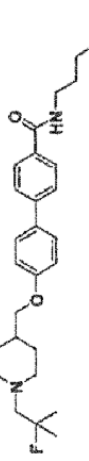
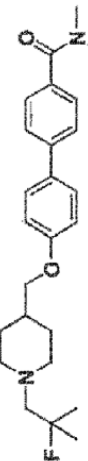
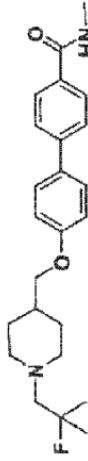
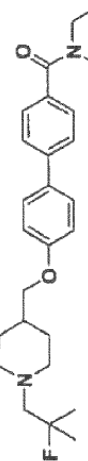
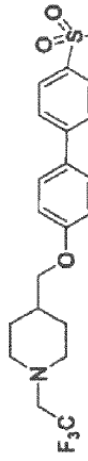
N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
------------------	--

(continuación)

N.º de compuesto	Nombre del compuesto, RMN ¹ H, MS (ESI)
656*	(S)-1-(4'-((1-(2-fluoropentil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58 (s, 3H), 7,52 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,57 (s, 1H), 4,79 (m, 1,5H), 4,65 (m, 0,5H), 3,84 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,63 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,81 (m, 5H), 1,48 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, J = 7,1 Hz); MS (ESI) m/z 496 (M ⁺ + H).

Las fórmulas estructurales son las de las tablas 155-180 siguientes.

Tabla 155. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
431*		527*	
470*		528*	
498*		529*	
499*		530*	
500*		531*	
515*		533*	
516*		534*	
517*		540*	

(continuación)

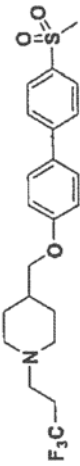
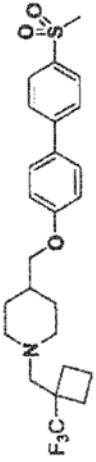
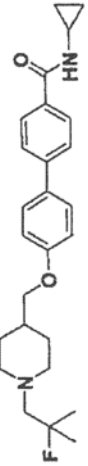
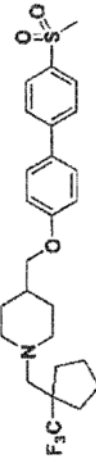
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
524*		542*	
526*		546*	

Tabla 156. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
547*		557*	
548*		558*	
549*		559*	
550*		560*	
551*		561*	
552*		562*	
553*		563*	

(continuación)		
Compuesto	Estructura	Compuesto
554*		564*
555*		565
556*		566*

Tabla 157. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
567*		580*	
568*		581	
569*		582*	
570*		583*	
571*		584*	
574*		585*	
575*		586	

(continuación)

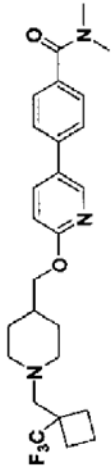
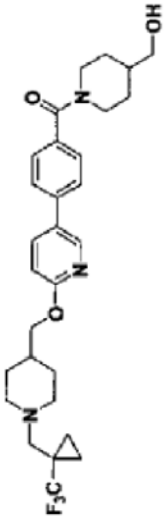
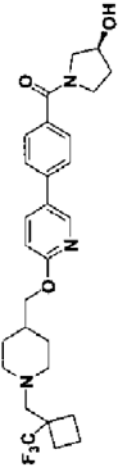
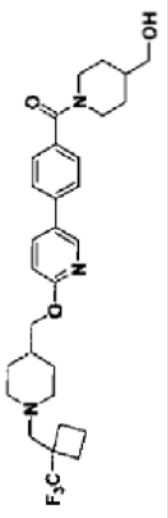
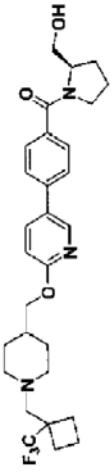
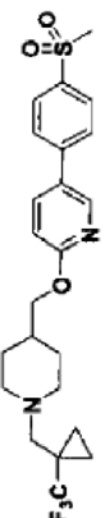
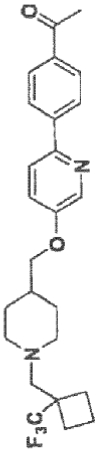
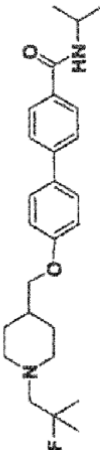
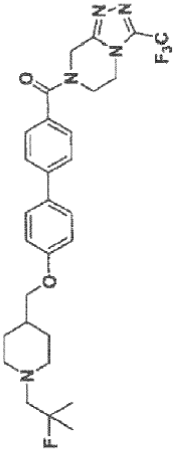
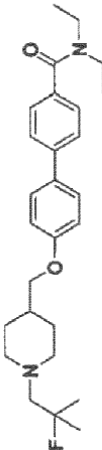
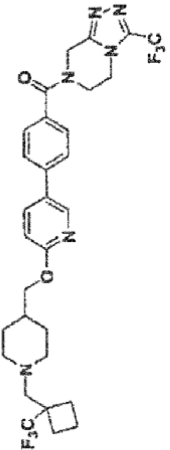
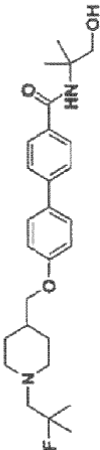
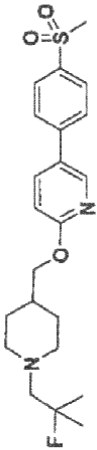
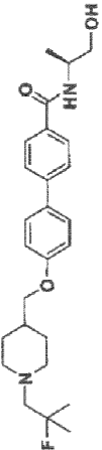
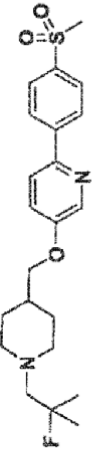
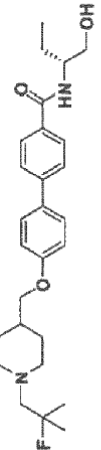
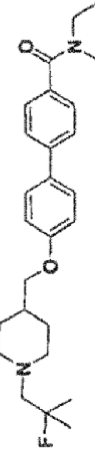
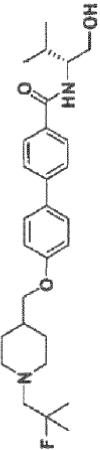
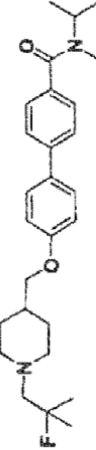
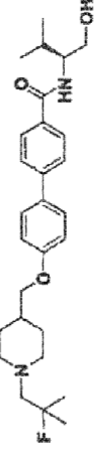
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
576*		587*	
578*		588*	
579*		589*	

Tabla 158. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
593*		603*	
594*		604*	
595*		605*	
596*		606*	
597*		607*	
598*		608*	
599*		609*	

(continuación)

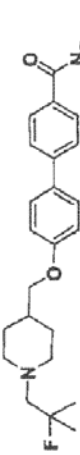
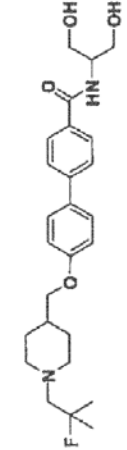
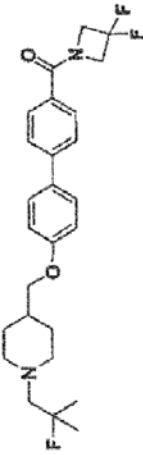
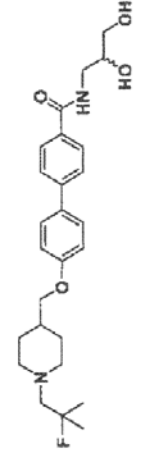
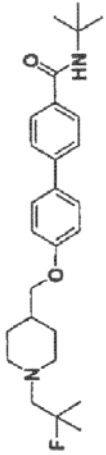
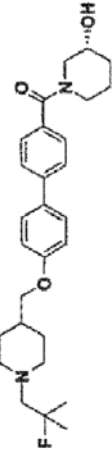
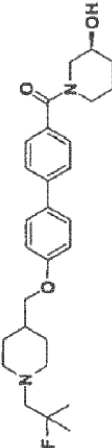
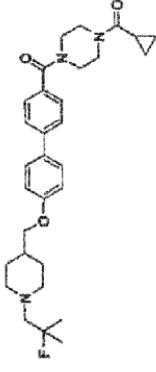
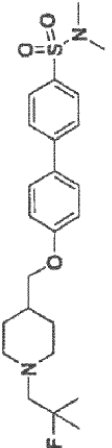
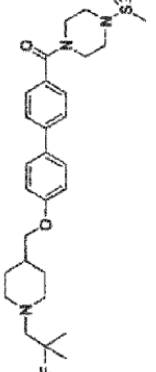
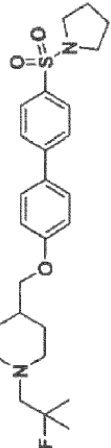
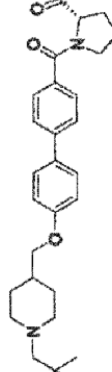
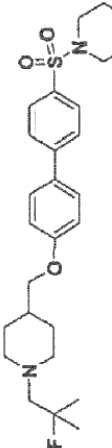
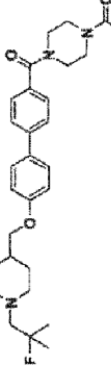
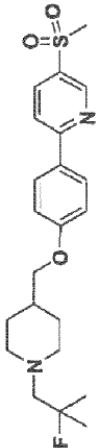
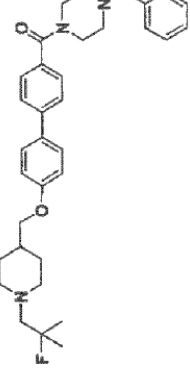
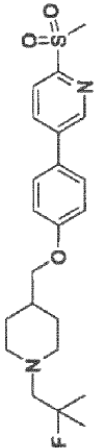
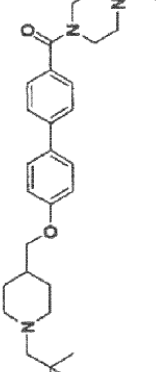
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
600*		610*	
601*		611*	
602*		612*	

Tabla 159. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
613*		623*	
614*		624*	
615*		625*	
616*		626*	
617*		627*	
618*		628*	

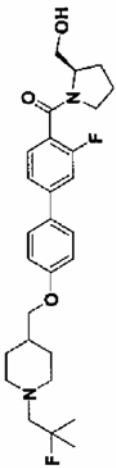
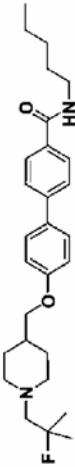
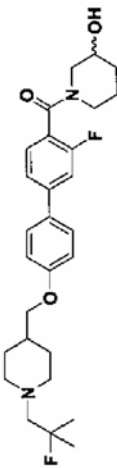
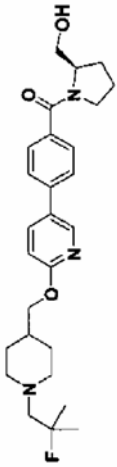
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
619*		629*	
620*		630*	
621*		631*	
622*		632*	

Tabla 160. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
633*		643*	
634*		644	
635		645*	
636*		646*	
637*		647*	
638*		648*	
639*		649*	
640*		650*	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
641*		651*	
642*		652*	

(continuación)

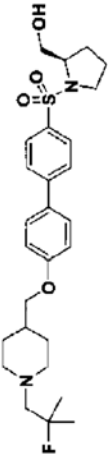
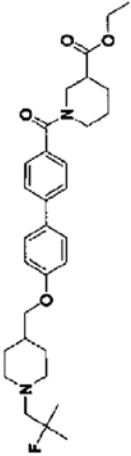
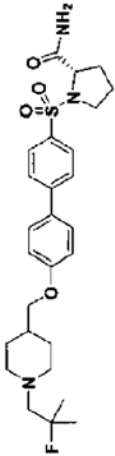
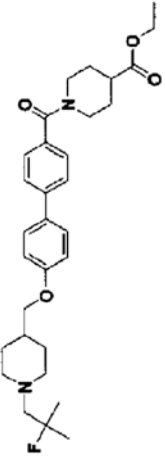
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
667*		677*	
668*		678*	

Tabla 162. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
679*		689*	
680*		690*	
681*		691	
682		692*	
683*		693*	
684*		694*	
685*		695*	

(continuación)

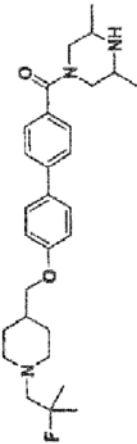
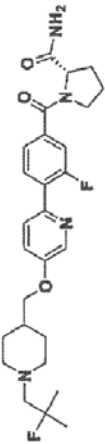
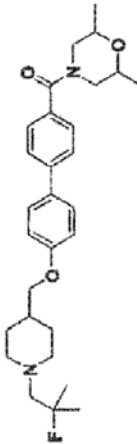
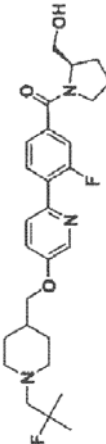
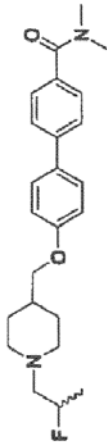
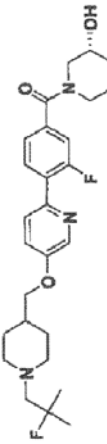
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
686*		696	
687*		697*	
688*		698*	

Tabla 163. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
699*		709*	
700*		710	
701*		711*	
702*		712*	
703*		713*	
704*		714*	
705		715*	

(continuación)

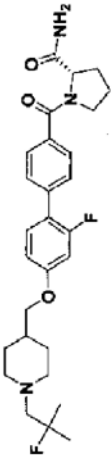
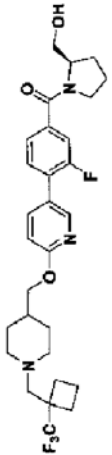
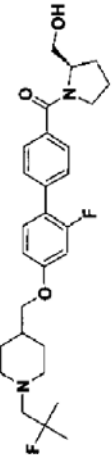
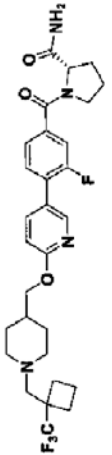
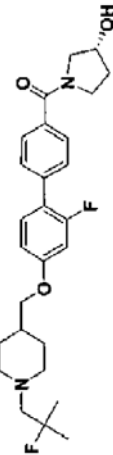
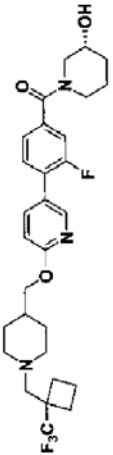
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
706		716*	
707*		717	
708*		718*	

Tabla 164. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
719*		729*	
720*		730	
721*		731*	
722		732*	
723*		733*	
724*		734*	
725*		735*	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
726*		736*	
727*		737*	
728*		738*	

Tabla 165. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
739*		749*	
740*		750	
741*		751*	
742*		752*	
743*		753	
744*		754*	
745*		755	

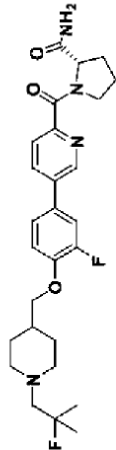
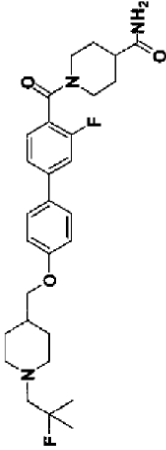
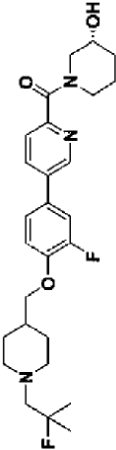
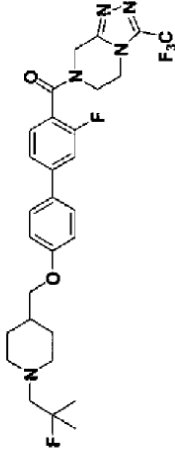
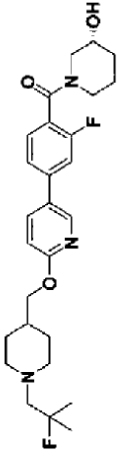
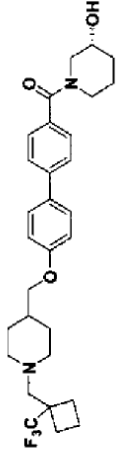
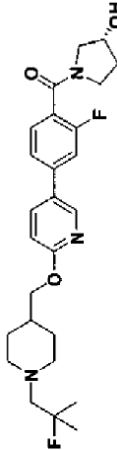
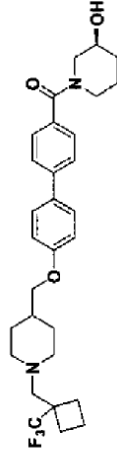
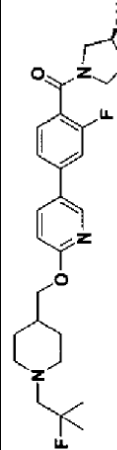
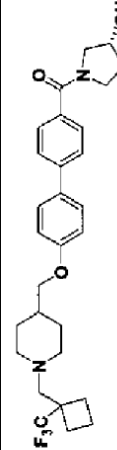
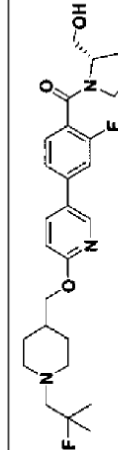
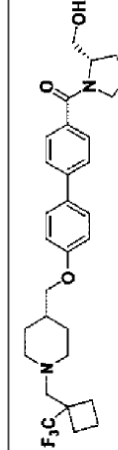
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
746*		756	
747*		757	
748*		758*	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
767*		777*	
768*		778	
769*		779*	

Tabla 167. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
782		792	
783*		793*	
784*		794*	
785*		795*	
786*		796*	
787*		797*	

(continuación)

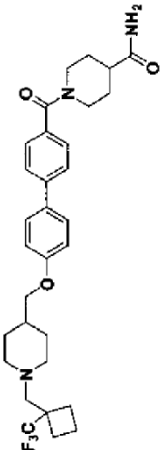
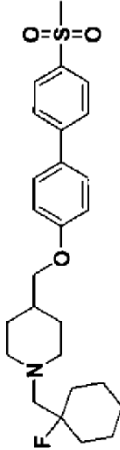
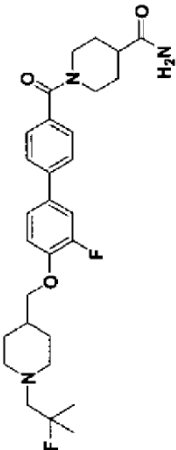
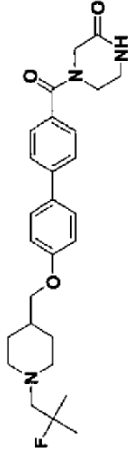
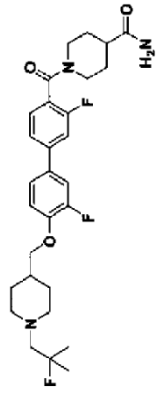
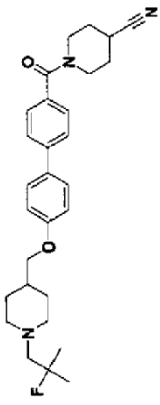
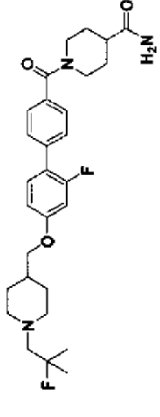
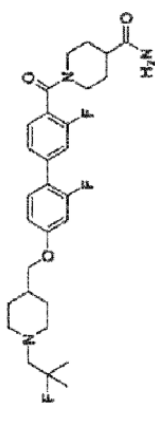
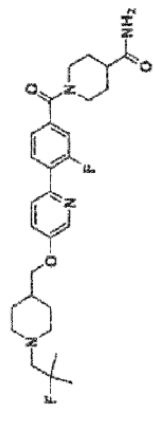
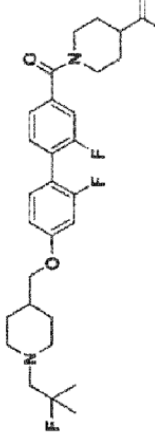
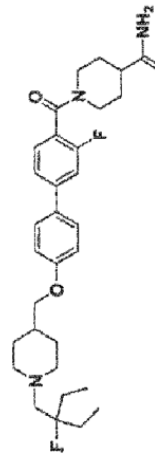
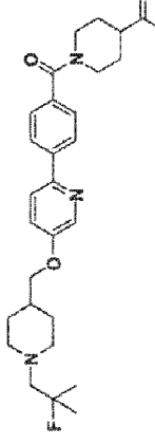
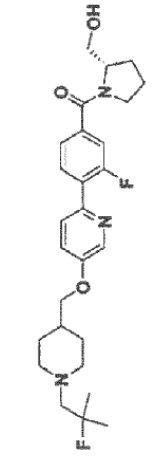
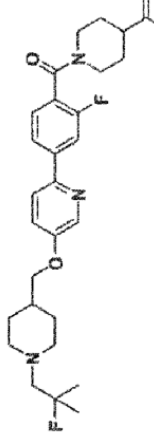
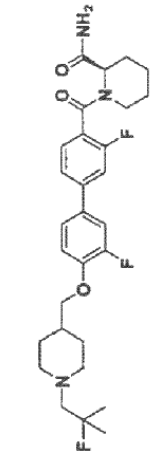
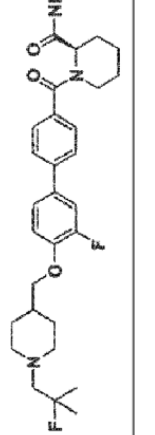
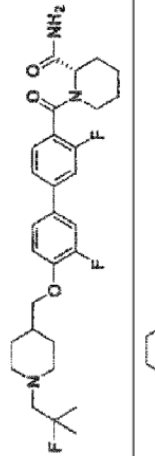
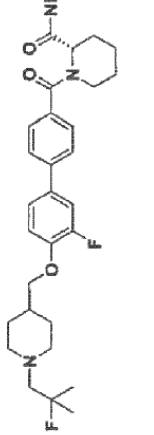
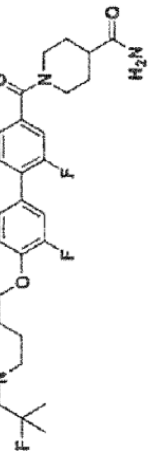
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
-	-	798	
789*		799	
790*		800	
791*		801	

Tabla 168. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
802		813	
803		814	
804		815*	
805		816	
806		817	
807		818	

(continuación)

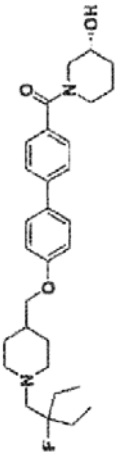
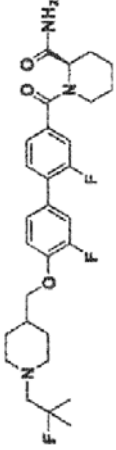
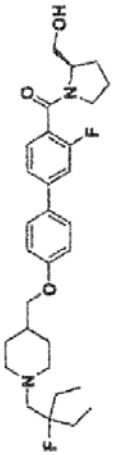
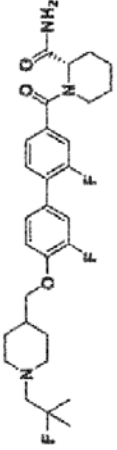
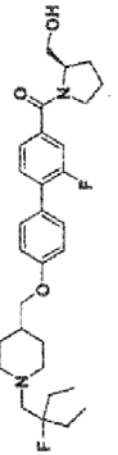
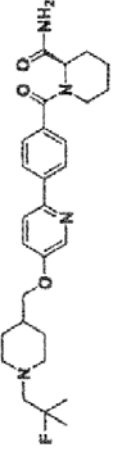
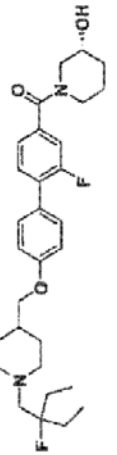
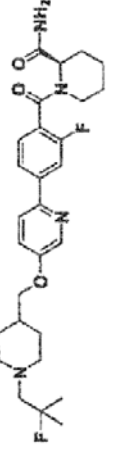
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
809*		819	
810*		820	
811*		821	
812*		822	

Tabla 169. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
823		834*	
824		835*	
825		836*	
-	-	837	
828		838*	
829*		839*	
830*		840*	
831		842*	

(continuación)

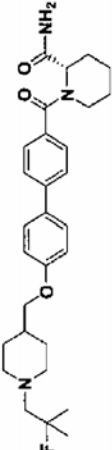
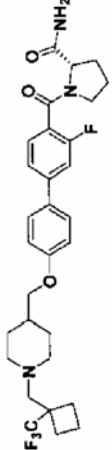
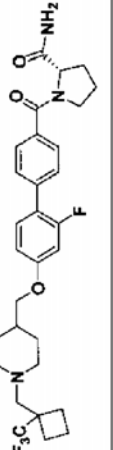
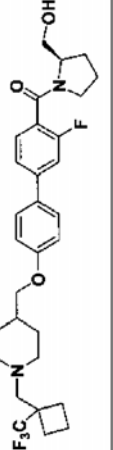
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
832		843	
833		844*	

Tabla 170. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
845*		855	
846*		856	
847		*857	
848*		858*	
849*		859*	
850*		860	
851*		861	

(continuación)

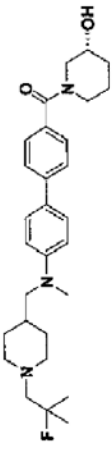
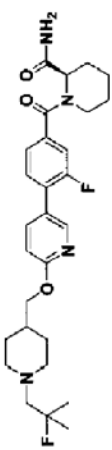
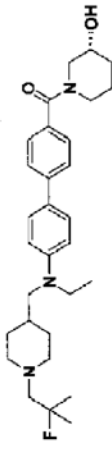
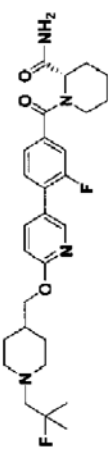
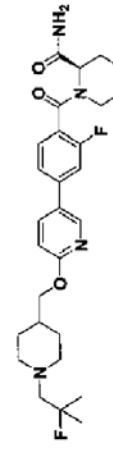
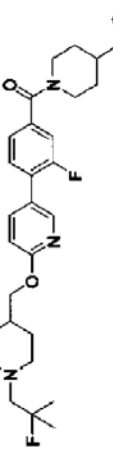
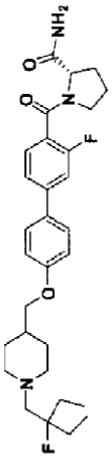
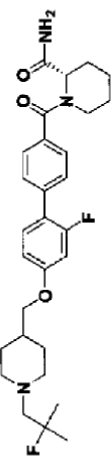
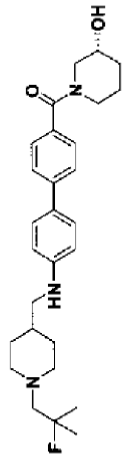
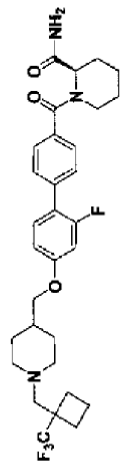
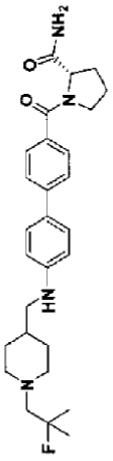
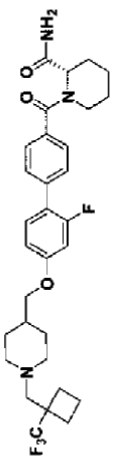
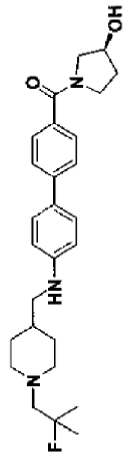
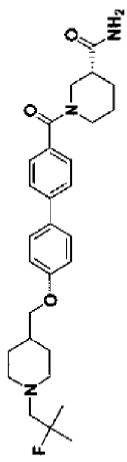
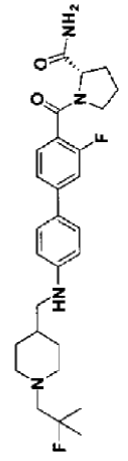
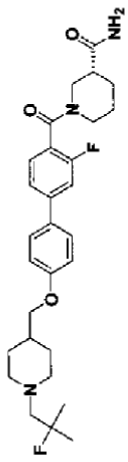
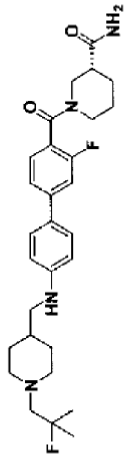
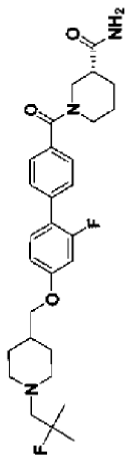
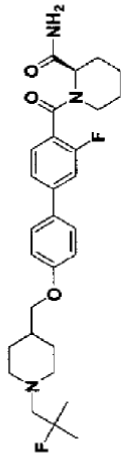
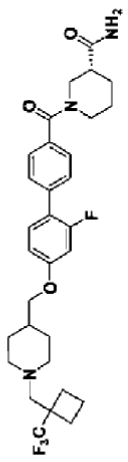
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
852*		862	
853*		863	
854		864	

Tabla 171. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
866		876	
867*		877	
868*		878	
869*		879	
870*		880	
871*		881	
872		882	

(continuación)

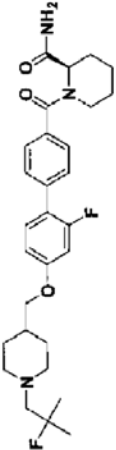
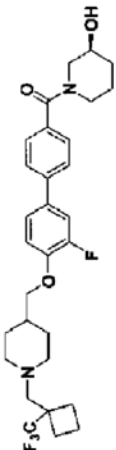
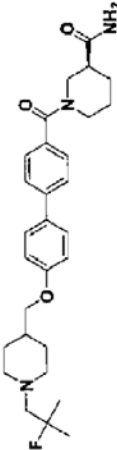
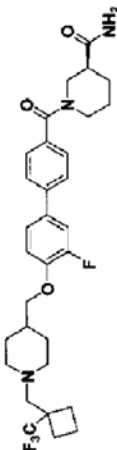
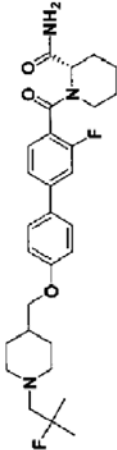
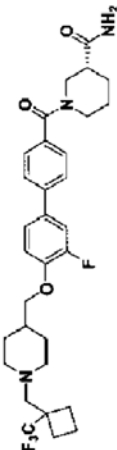
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
873		883*	
874		884	
875		885	

Tabla 172. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
886		896	
887		897*	
888*		898	
889*		899*	
890*		900*	
891		901	
892*		902*	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
893*		903*	
894*		904*	
895		905*	

Tabla 173. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
906		916*	
907*		917*	
908*		918	
909		919*	
910*		920*	
911*		921*	
912*		922	

(continuación)

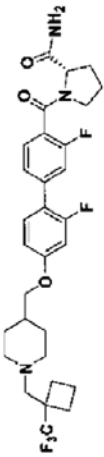
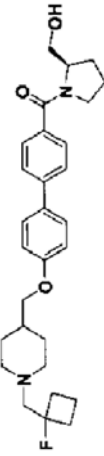
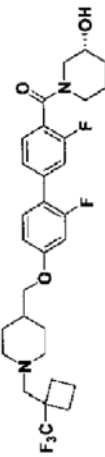
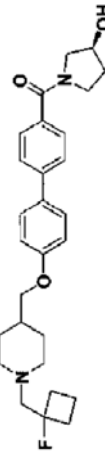
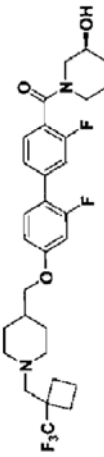
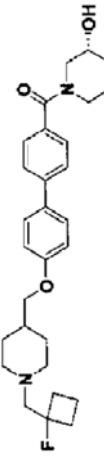
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
913		923*	
914*		924*	
915*		925*	

Tabla 174. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
926*		936*	
927*		937	
928*		938	
929*		939*	
930*		940*	
931*		941*	
932*		942*	

(continuación)

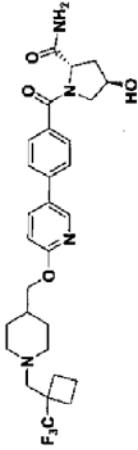
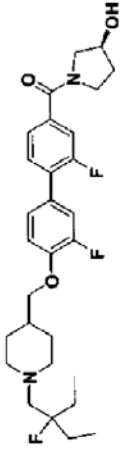
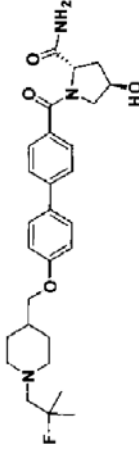
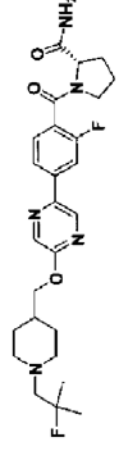
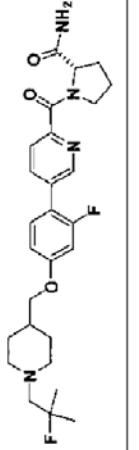
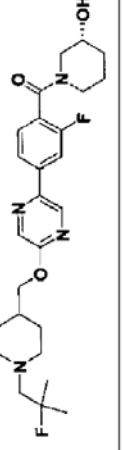
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
933		943*	
934		944*	
935		945*	

Tabla 175. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
946*		957*	
947*		963*	
948*		964*	
949*		965	
950*		966*	
951*		967*	
953*		968*	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
954*		969	
955*		970*	
956*		971*	

Tabla 176. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
972*		982*	
973		983*	
974*		984*	
975*		985*	
976*		986*	
977		987*	
978*		988*	
979*		989*	

(continuación)

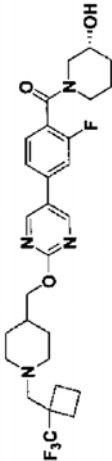
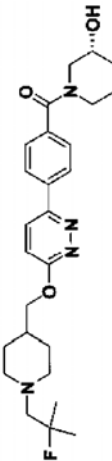
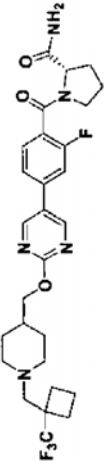
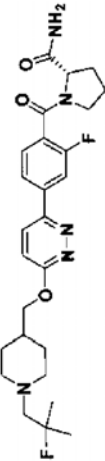
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
980*		990*	
981		991*	

Tabla 177. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
992*		1009*	
1000		1010*	
1001*		1011*	
1002*		1012*	
1003*		1013*	
1004		1014*	
1005*		1015	
1006*		1016*	

(continuación)

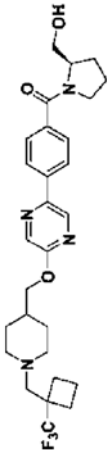
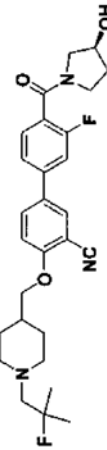
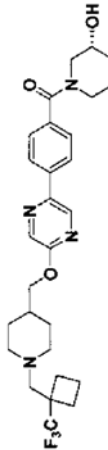
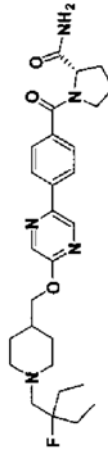
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1007*		1017*	
1008*		1018*	

Tabla 178. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1020*		1031	
1021*		1032	
1022*		1033*	
1023*		1034*	
1024*		1035*	
1025*		1036	
1026*		1037	
1028		1038*	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1029*		1051	
1030		1052*	

Tabla 179. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1053		1078*	
1054		1079	
1055		1080*	
1056*		1081*	
1057		1082	
1067		1097*	
1072*		1098*	

(continuación)

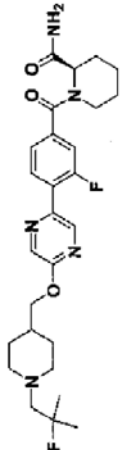
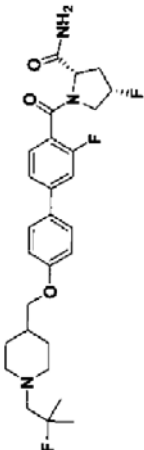
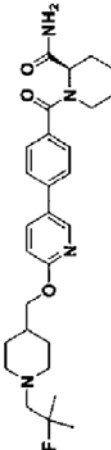
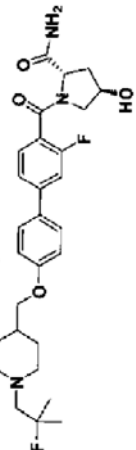
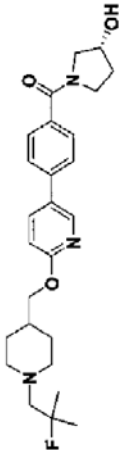
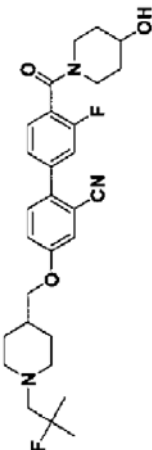
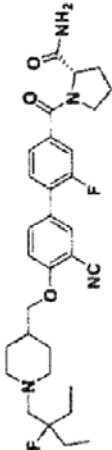
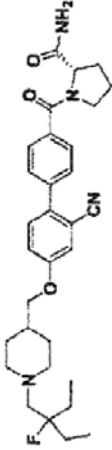
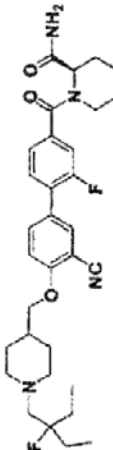
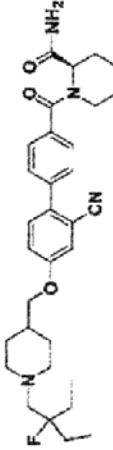
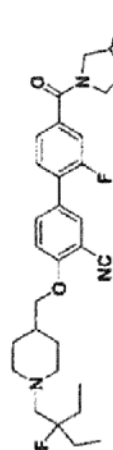
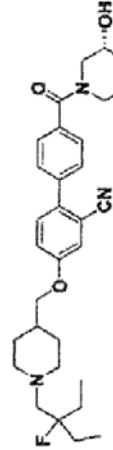
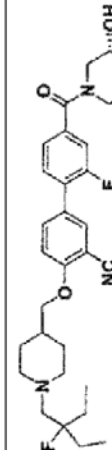
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1073*		1099	
1076		1100	
1077*		1115*	

Tabla 180. (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1119		1124	
1120		1125	
1121		1126*	
1123*		-	-

Protocolo de experimento: Ensayo de actividad del compuesto de la presente invención

Usando el producto comercial como grupo de control, se probaron las actividades de tratamiento de los compuestos de fórmula 1 según la presente invención para la diabetes tipo II, y también se probó la seguridad del compuesto de fórmula 1.

Ejemplo experimental 1. Prueba de actividad para el receptor GPR 119 (*in vitro*)

1. Célula del receptor humano GPR119

Como célula de expresión del receptor humano GPR119 para esta prueba, se usó la línea celular de "células GeneBLAzer™ T-Rex GPR 119 CHO-K1 DA" que está disponible comercialmente de Invitrogen. La célula se incubó en el medio DMEM que contenía suero bovino fetal dializado al 1 %, etc. La incubadora celular se mantuvo a temperatura constante y humedad constante de 37 °C, con un 5 % de CO₂.

2. Prueba de actividad para el receptor humano GPR119

La célula que expresa el receptor humano GPR119 se usó para esta prueba. Cada uno de los compuestos de prueba se añadieron para obtener concentraciones finales de 0,1, 1, 10 µM en 96 pocillos y se probaron por duplicado. Se añadió una cantidad fija de células a cada pocillo de los 96 pocillos por separado, y luego se trató con el compuesto de prueba durante 5 horas. Después del tratamiento del agente de desarrollo de color durante 2 horas, el valor de fluorescencia se determinó con un lector de placas. A la longitud de onda luminosa del pocillo de control, que no se trató con la muestra de agonista, pero en el que solo estaba contenido un vehículo (es decir, una célula), la proporción de la longitud de onda luminosa del pocillo de prueba, que fue tratado con la muestra de agonista, se calculó y luego se convirtió para obtener el valor en %.

3. Procesamiento estadístico

Todos los resultados se expresaron como media ± DT, y cada grupo de prueba y el grupo de control se compararon usando la prueba de la t de Student para determinar los efectos de cada uno de los grupos de prueba.

4. Resultado de la prueba de actividad para GPR119 humano

Tabla 181. Resultado de la prueba de actividad para GPR119 humano (* marca el compuesto comparativo)

Compuesto	Conc.(µM)	% de activación
MBX-2982	0,1	180
	1	206
	10	200
500*	0,1	214
	1	298
	10	310
516*	0,1	185
	1	243
	10	289
517*	0,1 1	192 244
	10	291
542*	0,1	256
	1	347
	10	376
551*	0,1	135
	1	232
	10	288
553*	0,1	149
	1	204
	10	253
554*	0,1	141
	1	219
	10	279
555*	0,1	190
	1	269
	10	272
581	0,1	254
	1	344
	10	273

(continuación)		
Compuesto	Conc.(µM)	% de activación
586	0,1	213
	1	310
	10	379
587*	0,1	227
	1	288
	10	297
628*	0,1	138
	1	210
	10	257
629*	0,1	199
	1	229
	10	269
635	0,1	265
	1	305
	10	239
641*	0,1	167
	1	220
	10	246
644	0,1	213
	1	295
	10	294
658	0,1	289
	1	248
	10	311
720*	0,1	160
	1	228
	10	262
722	0,1	198
	1	269
	10	261
768*	0,1	162
	1	260
	10	313
770	0,1	228
	1	280
	10	310
794*	0,1	256
	1	296
	10	252
829*	0,1	257
	1	313
	10	303
837	0,1	251
	1	296
	10	306
886	0,1	164
	1	241
	10	246
944*	0,1	180
	1	291
	10	310
950*	0,1	191
	1	232
	10	307
999*	0,1	145
	1	264
	10	365
1000	0,1	311
	1	367

(continuación)

Compuesto	Conc.(μ M)	% de activación
	10	374
1009*	0,1	235
	1	314
	10	340
	10	340
1013*	0,1	410
	1	490
	10	426
1028	0,1	187
	1	348
	10	402
1032	0,1	321
	1	459
	10	430
1037	0,1	223
	1	478
	10	439
1055	0,1	407
	1	474
	10	408
1119	0,1	406
	1	428
	10	482

En la Tabla 181, el "% de activación" muestra el grado en que el receptor humano GPR119 se activa mediante los compuestos de prueba de cada concentración. El valor más alto del % de activación significa la actividad más excelente. El máximo % de activación del compuesto de control (MBX-2982) es 200, y la mayoría de los compuestos de la presente invención muestran más del 200 % de activación. Los compuestos 1013 y 1028 muestran la excelente actividad con el 490 y el 402 % de activación respectivamente.

Ejemplo experimental 2. Prueba de actividad en animales para el receptor GPR 119 en ratón normal (*in vivo*)

1. Método de prueba de tolerancia a la glucosa

Los ratones machos C57/6J Jms de 6-7 semanas de vida estuvieron en ayunas durante 16 horas antes del inicio de la prueba de tolerancia a la glucosa. Los grupos de animales experimentales consisten en:

- A. un grupo de vehículo (EtOH al 10 %, HPBCD al 20 % en solución salina),
- B. un grupo de control positivo administrado con MBX-2982 (10 mg/kg), y
- C. grupos de prueba administrados con el compuesto 516, 581, 586, 612, 640, 644 o etc. (10 mg/kg). Antes de la administración del compuesto, es decir, a las 0 horas, se determinó el nivel de glucosa en sangre completa usando un glucómetro (ACCU-CHEK, Roche). A los 30 minutos después de la administración del compuesto, se determinó nuevamente el nivel de glucosa en sangre completa y se administró por vía oral glucosa al 20 % (2 g/kg/10 ml). El nivel de glucosa en sangre completa se determinó a los 20, 40, 60, 80 y 120 minutos después de la administración de glucosa al 20 %. El área bajo la curva (ABC) del nivel de glucosa en sangre completa se obtuvo usando GraphPad Prism 5.0. El efecto de la tolerancia a la glucosa se adjudicó con el área corregida bajo la curva (cABC), en la que se excluyó el valor de glucosa basal del área bajo la curva.

2. Resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa

En la Tabla 182, "Disminución del % del ABC" muestra el grado en que el nivel de glucosa en sangre total disminuye por los compuestos de prueba administrados después de la administración oral de glucosa en ratones normales. Un mayor valor de disminución del % del ABC significa el efecto de caída más excelente en el nivel de glucosa en sangre. El compuesto de control (MBX-2982) muestra solo el 24 % del excelente efecto de caída en el nivel de glucosa en sangre, y algunos de los compuestos de la presente invención muestran más del 40 % del excelente efecto de caída en el nivel de glucosa en sangre. Los compuestos 612 y 1028 muestran el excelente efecto de caída en el nivel de glucosa en sangre con el 50 y el 46 %, respectivamente.

Tabla 182. Resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa (* marca el compuesto comparativo)

	Disminución del % del ABC a 10 mg/kg
MBX-2982	24
Compuesto 516*	43
Compuesto 581	50

(continuación)

	Disminución del % del ABC a 10 mg/kg
Compuesto 586	34
Compuesto 612*	50
Compuesto 640*	52
Compuesto 644	39
Compuesto 658	38
Compuesto 768*	40
Compuesto 770	47
Compuesto 944*	32
Compuesto 950*	39
Compuesto 999*	39
Compuesto 1000	38
Compuesto 1028	46
Compuesto 1032	31
Compuesto 1037	42

Ejemplo experimental 3. Prueba de actividad del receptor GPR 119 en modelo animal de enfermedad (ratón con OID)

5 1. Método de prueba de tolerancia a la glucosa

Se tomaron ratones C57BL/6J machos de 6,5 semanas de vida con una dieta rica en grasas (60 % kcal, Research Diets) durante 12 semanas. Los ratones C57BL/6J machos con obesidad inducida por la dieta (OID) obtenidos de 18,5 semanas de vida estuvieron en ayunas durante 16 horas antes del inicio de la prueba de tolerancia a la glucosa. Los

10 grupos de animales experimentales consisten en:

- A. un grupo de vehículo (EtOH al 10 %, HPBCD al 20 % en A.D.),
- B. un grupo de control positivo administrado con Sitagliptina (30 mg/kg), y
- C. grupos de prueba administrados con el compuesto 770 y el Compuesto 1028 (10, 30 mg/kg y administración

15 combinada con sitagliptina 30 mg/kg).

Cada uno de los compuestos de prueba se administró a la misma hora de cada día durante 2 semanas. Antes de la administración del compuesto, se determinó el nivel de glucosa en sangre completa usando un glucómetro (ACCU-CHEK, Roche). A los 30 minutos después de la administración del compuesto, se determinó nuevamente el nivel de

20 glucosa en sangre completa y se administró por vía oral glucosa al 20 % (2 g/kg/10 ml). El nivel de glucosa en sangre completa se determinó a los 20, 40, 60, 80 y 120 minutos después de la administración de glucosa al 20 %. El área bajo la curva (ABC) del nivel de glucosa en sangre completa se obtuvo usando GraphPad Prism 5.0. El efecto de la tolerancia a la glucosa se adjudicó con el área corregida bajo la curva (cABC), en la que se excluyó el valor de glucosa basal del área bajo la curva.

25

2. Medición del cambio del nivel de glucosa en sangre completa

El nivel de glucosa en sangre completa se midió aproximadamente 1 hora después de la administración del compuesto de prueba desde la vena caudal de ratones usando un glucómetro. El nivel de glucosa en sangre completa se determinó tres veces en total, es decir, (1) antes del inicio de la administración del fármaco, (2) después de 1 semana desde el inicio de la administración del fármaco de 2 semanas, y (3) después de la finalización de la administración del fármaco de 2 semanas. Cada determinación se inició con una administración de glucosa al 20 %, y luego se realizó a los 20, 40, 60, 80 y 120 minutos después de la administración de glucosa al 20 %.

30

35 3. Resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa (OID)

La Tabla 183 muestra el grado en que el nivel de glucosa en sangre completa disminuye por los compuestos de prueba administrados después de la administración oral de glucosa al ratón modelo de enfermedad (ratón con OID). El valor más alto significa el efecto de caída más excelente en el nivel de glucosa en sangre. El efecto se probó, por separado, después de la administración del compuesto de prueba solo y después de la administración conjunta del compuesto de prueba con Sitagliptina, que es un inhibidor de DPP IV. Como resultado, los compuestos solos de la presente invención muestran más del 20 % del excelente efecto de caída en el nivel de glucosa en sangre, y la administración conjunta del compuesto de la presente invención con Sitagliptina muestra también el excelente efecto. El compuesto 1028 muestra el 28,5 % para la administración sola y el 32,3 % para la administración conjunta.

40

45

Tabla 183.

Grupo	Cambio del nivel de glucosa en sangre completa (%) por la administración de fármacos
-------	--

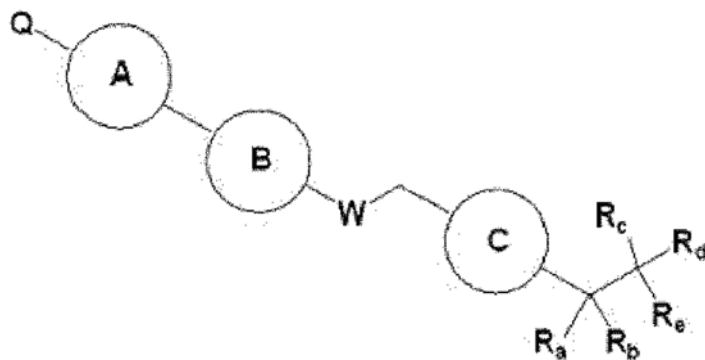
ES 2 759 010 T3

	0 semanas	1 semana	2 semanas
Sitagliptina (30 mpk)	0	25,5	31,7
Compuesto 770 (10 mpk)	0	22,9	24,0
Compuesto 770 (30 mpk)	0	25,5	26,6
Compuesto 770 (30 mpk) + Sitagliptina (30 mpk)	0	26,7	31,6
Compuesto 1028 (10 mpk)	0	22,5	26,5
Compuesto 1028 (30 mpk)	0	28,5	29,0
Compuesto 1028 (30 mpk) + Sitagliptina (30 mpk)	0	32,3	30,0

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piperidina de la fórmula 1 siguiente, estereoisómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

[Fórmula 1]



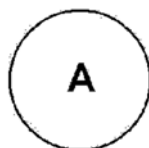
en donde

W es O;

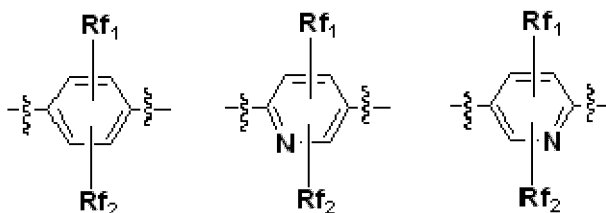
R_a y R_b son cada uno independientemente H;

R_c es -F o -CF₃;

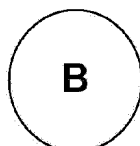
cada uno de R_d y R_e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CH₃ y -CH₂CH₃;



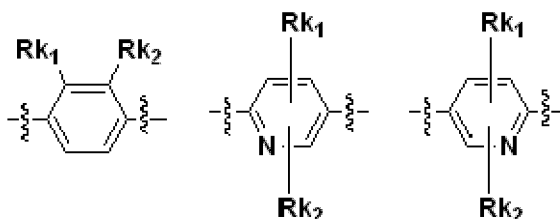
se selecciona entre el grupo que consiste en:

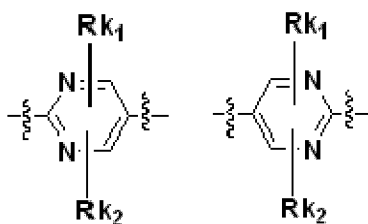


en donde R_{f1} y R_{f2} son cada uno independientemente H, -F o -CN;

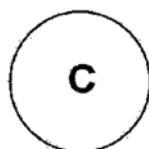


se selecciona entre el grupo que consiste en:

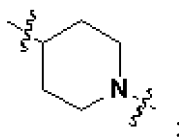




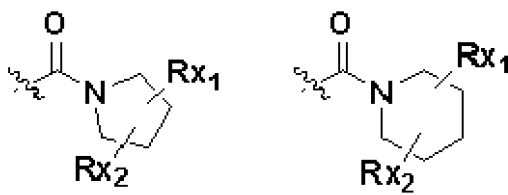
en donde R_{k1} y R_{k2} son cada uno independientemente H, -F o -CN;



es



Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



en donde R_{x1} es $-C(O)NH_2$; y
 R_{x2} es H, OH, -F, -CN, $-CF_3$, $-CH_2OH$ o $-C(O)NH_2$.

2. El derivado de piperidina, estereoisómeros del mismo, sales farmacéuticamente aceptables del mismos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de piperidina se selecciona entre el grupo que consiste en:

(S)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (R)-1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida;
 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida;
 1-(4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(5-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida;
 1-(3'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida;
 1-(3,3'-difluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida;
 1-(2'-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida;

[illegible]

(S)-1-(5-(2-fluoro-4-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (2S,4S)-4-fluoro-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (2S,4R)-1-(3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (R)-1-(3'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorobifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida y
 (R)-1-(2'-ciano-4'-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida.

3. El derivado de piperidina, estereoisómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el derivado de piperidina se selecciona entre el grupo que consiste en:

(S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(5-((1-(2-etil-2-fluorobutil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2'-ciano-3-fluoro-4'-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida; y
 (S)-1-(2-fluoro-4-(5-((1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida.

4. Un derivado de piperidina, estereoisómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el derivado de piperidina se selecciona entre el grupo que consiste en:

(S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (R)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2-fluoro-4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4'-((1-((1-fluorociclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 1-(4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-4-carboxamida;
 (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida;
 (R)-1-(2'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida;
 (S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida;
 (R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-3-carboxamida;
 (R)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3'-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)piperidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3,3'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(5-(3-fluoro-4-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)picolinoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (2S)-1-(2,2'-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2',3-difluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2-fluoro-4'-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4'-((1-((1-fluorociclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (2S,4R)-4-hidroxil-1-(4-(6-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(3-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;
 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-((1-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)piperidin-4-il)metoxi)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxamida;

5. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de piperidina, estereoisómeros del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y vehículos

farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con agonista de GPR119.

5

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha enfermedad asociada con agonista de GPR119 es diabetes mellitus.